FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1962 N° 58

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Morand BACH

Né à ALTKIRCH (Haut-Rhin)

le 20 août 1935

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UNE NOUVELLE PÉNICILLINE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE :

le (DIMETHOXY - 2,6 - PHENYL) PÉNICILLINATE DE SODIUM ou METHICILLINE

Président : Monsieur R. SACREZ, Professeur

1962

IMPRIMERIE « LA FRONTIÈRE » — BELFORT

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1962 N° 58

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Morand BACH

Né à ALTKIRCH (Haut-Rhin)

le 20 août 1935

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UNE NOUVELLE PÉNICILLINE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE :

le (DIMETHOXY - 2,6 - PHENYL) PÉNICILLINATE DE SODIUM ou METHICILLINE

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : Monsieur R. SACREZ, Professeur

1962

IMPRIMERIE « LA FRONTIÈRE » — BELFORT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548001_0008

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	FONTAINE
Doyen honoraire		CALLOT
Assesseur		CALLOT

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie	MM.	MEYER
Anatomie Pathologique		FRUHLING
Biologie Médicale		KLEIN
Chimie Biologique		MANDEL
Embryologie		CLAVERT
Histologie		ARON M.
Histologie		ARON Cl.
Hématologie		WAITZ
Hygiène et Bactériologie		TULASNE
Parasitologie et Médecine tropicale		CALLOT
Médecine Légale et Médecine Sociale		CHAUMONT
Pharmacologie et Médecine expérimentale		SCHEID
Physiologie		KAYSER
Physiologie Appliquée		METZ
Physique Biologique		CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A		FONTAINE
Clinique Chirurgicale B		WEISS
Clinique Médicale A		WARTER
Clinique Médicale B		STAHL
Clinique Dermatologique		WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture		SACREZ
Clinique Neurologique		THIEBAUT
Neurologie		ROHMER
Clinique Gynécologique et d'accouchement		BURGER
Clinique Ophtalmologique		NORDMANN
Clinique Oto-RhinoLaryngologique		GREINER
Chaire de Clin. et de Prophylaxie de la Tuberculose		OUDET
Clinique Psychiatrique		KAMMERER
Pathologie chirurgicale		JUNG
Chaire de Thérapeutique		METZGER M
Chaire d'Electro-Radiologie		GROS
Pathologie Expérimentale		STEPHAN
Stomatologie		VEDRINE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM.	MARX
Anatomie		WINKLER
Anatomie Pathologique		LE GALL
Hygiène et Bactériologie		MINK
Hématologie		MARESCAUX
Histologie		MAYER G.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BATZENSCHLAGER
CHAMBON
CHAMBRON
KARLI
KIRN
KORITKE
LAVILLAUREIX
SCHNEIDER
VERMEIL
WEILL J.D.

AGREGES

MM. BOECKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAMPY
DORNER
FRANCK
GANDAR
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
JUIF
KIENY
KLOTZ
LEVY J.M.
MANTZ
MARCOUX
MULLER J.N.
MULLER P.
SCHWARTZ
WEILL J.P.
WITZ

AGREGES LIBRES

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VOEGTLIN
BEYER

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. VEDRINE

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MEHL J., METZGER O., MUGLER A., SINGER, MATHIS
Mme MAYER S., MOISE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BARRE
BENOIT
HANNS
KELLER
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui son
présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ell
entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

MONIQUE,

ISABELLE,

MES PARENTS,

en fils reconnaissant.

MES FRERES ET SŒURS,

MES BEAUX-PARENTS,

en témoignage d'affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur R. SACREZ,
Professeur de Clinique Infantile.

qui nous fait le grand honneur de présider cette thèse.

nous inscrivons ici notre entière reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY,

Gratitude.

MADAME LE DOCTEUR G. PHELIZOT,

qui mit à notre disposition l'ensemble de son service et nous permit ainsi de réaliser dans les meilleures conditions toute l'expérimentation clinique nécessaire.

nous exprimons nos sincères remerciements.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LEVY,

qui nous a enseigné l'art d'Hippocrate plus que quiconque.

chez qui les préceptes du médecin n'ont pas étouffé les avis de l'homme.

en témoignage de notre admiration profonde.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. OCELLI,

en remerciement.

INTRODUCTION

Dès l'année 1928 les travaux de FLEMING analysaient et décrivaient le « Pénicillium notatum ». Il en ressortait essentiellement que cette moisissure était douée d'un grand pouvoir anti-microbien. Malgré cela, il fallut attendre jusqu'en 1940 pour que FLOREY et CHAIN réussissent à établir définitivement la formule chimique de la Pénicilline. Dès lors la médecine pouvait disposer d'un médicament nouveau : elle ne s'en priva pas et la thérapeutique en adopta très rapidement l'usage.

Comment expliquer une expansion si rapide et générale ? Il est inutile de rappeler que pendant longtemps la Pénicilline a été le seul antibiotique connu. Elle représente encore malgré les découvertes plus récentes l'antibiotique de choix. Son pouvoir bactéricide s'étend tout au long d'un vaste spectre d'action. De plus son défaut absolu de toxicité lui permet d'être bien tolérée par l'organisme. Néanmoins le cours de ces dernières années fut le témoin d'une constatation nouvelle, due aux cliniciens : il s'agit de l'apparition de germes résistants à la Pénicilline, parmi lesquels s'inscrivent notamment certaines souches de staphylocoques.

En France, dès 1952, CHABERT et TERRIAL ont réussi à isoler des souches de staphylocoques pathogènes et leurs résultats ont prouvé que sur l'ensemble 75 % résistaient à la Pénicilline. Par la suite en 1959 THOMSON élève encore le pourcentage des pénicillino-résistants au chiffre de 92 %. Devant une telle baisse de son efficacité face à certaines souches de

staphylocoques pathogènes l'utilisation thérapeutique de la Pénicilline s'est automatiquement restreinte et amenuisée. C'est alors qu'en septembre 1961 CHAIN et ses collaborateurs proposèrent heureusement une nouvelle pénicilline, capable cette fois d'agir même contre les staphylocoques jusqu'alors résistants.

Ainsi notre but peu à peu se fait clair : c'est à l'étude de cette nouvelle pénicilline que nous proposons de contribuer maintenant. Son nom : la diméthoxy-pénicilline ou encore selon la dénomination internationale : Méthicilline.

Pour mener à bien cette étude, nous empruntons plusieurs directions convergentes. Le parcours de ces différentes voies s'émaille de nombreuses stations dont les principales forment autant de têtes de chapitre. L'étude des pénicillines synthétiques en général s'impose au commencement d'un travail portant sur l'une d'elles. Car c'est à la lumière de cet aperçu initial que nous pouvons étudier ensuite les propriétés de la Méthicilline sur les trois tableaux physico-chimique, bactériologique et pharmacologique. Une fois ces propriétés clairement énoncées, nous tenterons alors d'envisager les possibilités d'utilisation thérapeutique de notre produit ainsi que ses normes de tolérance. Et pour clore cet essai n'est-il pas nécessaire d'entrer dans le domaine de notre propre expérience en présentant le témoignage de nos observations cliniques ?

Tel est donc le squelette de notre œuvre ; mais avant d'en présenter la chair, nous nous devons de transcrire ici la reconnaissance que nous ressentons à juste titre pour ceux qui ont manifesté de l'intérêt pour nos travaux ou qui ont prodigué leurs encouragements à nos efforts.

Monsieur le Docteur PHILBERT a su nous guider à travers les méandres de notre entreprise. Puisse ce présent ouvrage l'en remercier assez !

Monsieur le Docteur REVEL, Directeur du Laboratoire du Centre Hospitalier de Belfort, saura trouver au-delà des mots l'hommage que nous lui devons pour sa contribution à la partie bactériologique de notre étude.

Que Mademoiselle DENJEAN trouve ici écrite la gratitude que les paroles expriment trop mal.

Madame DAMMRON saura reconnaître le témoignage que nous lui portons à cet endroit.

Mesdames et Messieurs les internes ainsi que tous nos amis se consoleront de n'avoir pas été nommés, par l'étendue du sentiment qu'ils nous inspirent.

PREMIERE PARTIE

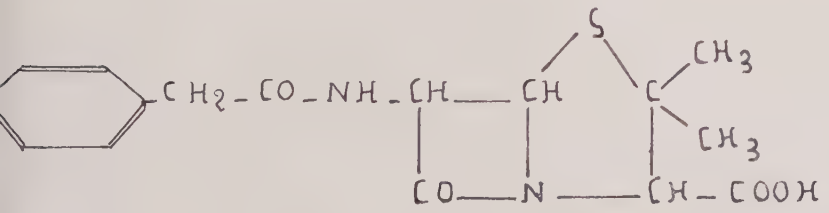
LES PENICILLINES SYNTHETIQUES

LES PENICILLINES SYNTHETIQUES

Définissons tout d'abord la signification que le qualificatif « synthétique » ajoute au mot « Pénicilline ». Peut-être modifie-t-il sa nature ou ses origines ? Les pénicillines synthétiques sont-elles obtenues uniquement par la voie de synthèse chimique auquel cas elles s'opposeraient ipso facto aux premières pénicillines qui proviennent, est-il utile de le rappeler, de la seule fermentation des Pénicilliums ? Autant de questions qui assurément trouveront réponse dans le développement, que nous allons suivre, de l'histoire des pénicillines.

1940 : des premières fermentations des Pénicillium notatum et Pénicillium chrysogenum il fut possible d'isoler quatre pénicillines qui furent désignées respectivement par les lettres F, X, K, G.

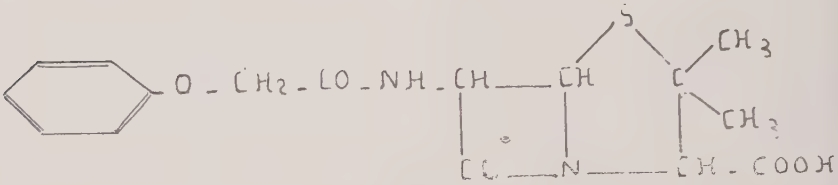
Des quatre pénicillines F, X, K, G, une seule, la Pénicilline G se révéla nettement supérieure tant par son efficacité dans l'action antibactérienne que par son excellent comportement pharmacologique. Il s'ensuit naturellement que tous les efforts se firent pour orienter le Pénicillium vers la seule production de Pénicilline G, autrement dite benzyl-pénicilline, au détriment des trois pénicillines restantes F, X, et K. C'est ainsi que dans ce but, fut ajouté au milieu de fermentation un acide, l'acide phénylacétique. Le produit antibiotique obtenu de la sorte répond à la formule que voici :



Malheureusement, du fait même de la fonction acide que sa molécule renferme, cet antibiotique est instable. En sorte qu'il devint nécessaire de préparer différents sels, tels que les sels de sodium, potassium, ammonium et calcium lesquels par nature sont stables et neutres.

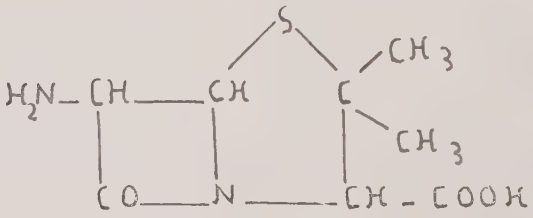
La réalisation de composés retards témoigna qu'une autre étape était franchie. On obtint ces composés en ajoutant à la pénicilline des substances, propres à diminuer sa solubilité ; partant son élimination se fit plus lentement, ce qui prolongea d'autant son action thérapeutique. La première obtenue de ces pénicillines retards fut la Pénicilline procaïne que suivit bientôt la benzathine Pénicilline * à solubilité encore plus basse.

1955 vit le travail des chercheurs s'orienter vers une autre direction. Ils réalisèrent la production de nouvelles pénicillines en ajoutant au milieu de fermentation un « précurseur ». De la sorte naquit la Pénicilline V par l'adjonction d'acide phénoxyacétique comme précurseur. Nous donnons ci-dessous la formule de cette dernière pénicilline encore appelée phénoxyméthylpénicilline **.



Le principal avantage concernant ce produit, provient de sa résistance en milieu acide, donc de la possibilité qu'il offre d'être administré per os.

En 1959, le noyau fondamental de la pénicilline, est finalement obtenu. Cette opération est réussie par BATCHELOR et ses collaborateurs (7) lesquels procèdent par fermentation et obtiennent en grande quantité l'acide 6 aminopénicillanique. La formule de cet acide est la suivante :



Composé organique du soufre, ce corps résulte de l'association de deux hétérocycles, l'un étant bêta-lactamique.

* Extencilline

** Oracilline.

A l'échelon industriel, cet acide est produit par la culture du Pénicillium ysogénum qui se pratique en milieu synthétique en observant des conditions obies dans un bain de 26° de température pendant 7 jours. L'acide 6 amino-icillanique se retrouve dans la totalité des pénicillines ou mieux, ce qui plus conforme à la vérité, ce sont les pénicillines qui en dérivent toutes. tableau ci-après l'indique clairement.

L'acide 6 aminopénicillanique ne se trouve pourvu d'aucune chaîne laté-e, partant, le développement de ses propriétés anti-bactériennes reste très fai-. Cependant la production de l'acide 6 aminopénicillanique ne constitue enco-que le premier échelon dans la fabrication de la pénicilline. Les chimistes se t fait un jeu de trouver et d'obtenir différents dérivés en ajoutant tout sim-ment à ce noyau des chaînes latérales.

Par contre, il est un abus de termes qu'il importe de stigmatiser ici. On ploie trop fréquemment l'expression « Pénicilline synthétique » en l'appli-ant bien à tort aux pénicillines qui dérivent de l'acide 6 aminopénicillanique. l'on devait user de plus d'exactitude il conviendrait alors d'employer xpression « Pénicilline hémi-synthétique » puisque l'élaboration de l'acide icillanique ne peut revenir qu'au Pénicillium.

Quand ils entreprirent leurs recherches, les chimistes avaient en vue de oduire une pénicilline dont les qualités répondissent à l'un ou plusieurs des ères énoncés ici :

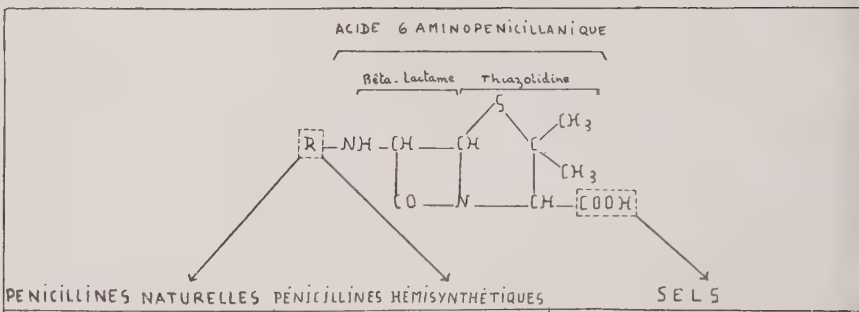
1. — Que cet antibiotique à créer présente les avantages de la Pénicilline mais que cliniquement il lui soit supérieur.

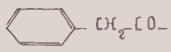
2. — Qu'il soit actif contre les staphylocoques résistants.

3. .— Que cette pénicilline future possède un large spectre bactérien et e son action s'étende notamment sur les germes Gram-négatif.

4. — Qu'enfin elle soit dépourvue de toutes propriétés allergiques.

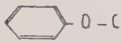
Or, sur la centaine de produits qu'ils purent bien isoler (45), les cliniciens, ès examen de leurs propriétés, n'en retinrent finalement qu'un très petit mbre. Dans une récente publication (57) présentée par NEUMANN se sse la liste de ces produits : la Phénéticilline, la Propicilline, la Méthicilline, mpicilline.





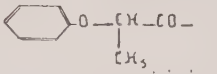
BENZYL-PENICILLINE

PENICILLINE G



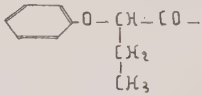
PHENOXYMETHYLPENICILLINE ou

PENICILLINE V



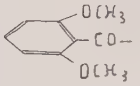
α PHENOXY-ETHYL PENICILLINE

PHENETHICILLINE



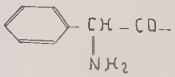
α PHENOXY-PROPYL PENICILLINE

PROPICILLINE



DIMETHOXY-PHENYL PENICILLINE

METHICILLINE



AMPICILLINE

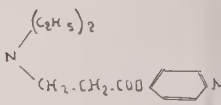
Très solubles dans l'eau

Na^+

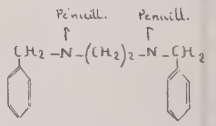
K^+

Ca^{++}

Peu solubles dans l'eau



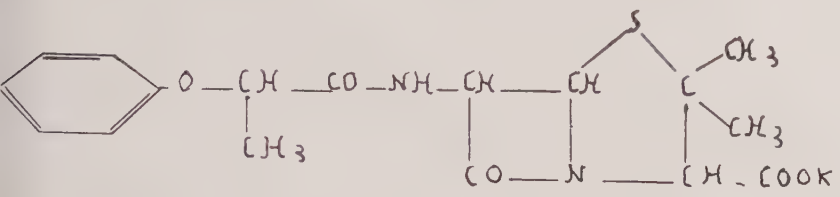
PENICILLINE-PROCAINE



BENZATHINE-PENICILLINE

A) **LA PHENETICILLINE**

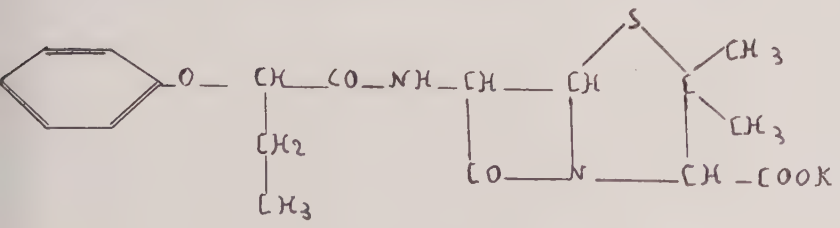
C'est l'α-phénoxy-éthyl-pénicilline *, dont en clinique on emploie le sel otassique. Elle résulte de la N-acylation de l'acide 6 aminopénicillanique par icide phénoxypropionique. Sa formule s'écrit comme suit :



La qualité principale de cette pénicilline provient de sa grande efficacité inique lorsqu'elle est absorbée par voie orale. Ce faisant elle répond précisément au premier des quatre critères énoncés plus haut. D'après GARROD 3) les taux sanguins de Phénéticilline sont de deux ou trois fois supérieurs ceux de la Pénicilline V et au moins identiques à ceux de la Pénicilline G près administration de doses équivalentes d'antibiotique.

B) **LA PROPICILLINE**

C'est l'α-phénoxy-propyl-pénicilline ** dont la formule se présente ainsi :



Les indications de la Propicilline montrent peu d'écart avec celles de la récédente pénicilline avec qui elle offre de nombreux liens de parenté. Entre, autres, son administration se fait elle aussi par voie buccale.

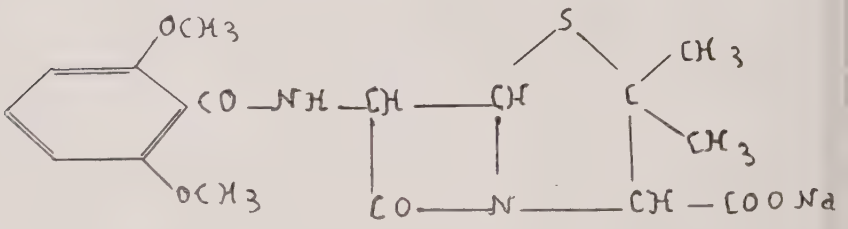
Synthécilline (France) Broxil (Grande-Bretagne).

* non diffusé en France.

C) LA METHICILLINE

Ou dimétoxy-phényl-pénicilline * dont on emploie le sel sodique.

L'agent d'acylation est ici l'acide dimétoxybenzoïque. La formule de la Méthicilline est celle-ci :



Cette pénicilline a une action efficace dans les infections à staphylocoques résistants, du fait de son absence totale d'inactivation par la pénicillinase staphylococcique. Elle répond donc au second critère que les cliniciens avaient posé.

D) L'AMPICILLINE

Ou 6 (α amino-phényl-acétamido) acide pénicillanique **.

C'est la dernière née des pénicillines. Douée d'un très large spectre, que l'on pourrait songer à comparer à celui des tétracylines, l'Ampicilline n'est malheureusement pas active contre les staphylocoques résistants.

Il est certes, incontestable que la découverte de ces nouvelles pénicillines marque un très net progrès dans la thérapeutique. Mais elle ne saurait satisfaire encore à tous les critères posés. Ainsi d'autres pénicillines sont-elles aujourd'hui mises à l'étude et peut-être pourra-t-on obtenir bientôt, du moins l'espérons-nous, un produit tel qu'à lui seul il réponde à plusieurs, sinon à l'ensemble des critères recherchés.

* Pénistaph, Flabelline (France).
Celbenin (Grande-Bretagne) Staphcillin (U.S.A. - Belgique).

** Penbritine (Grande-Bretagne).

DEUXIEME PARTIE

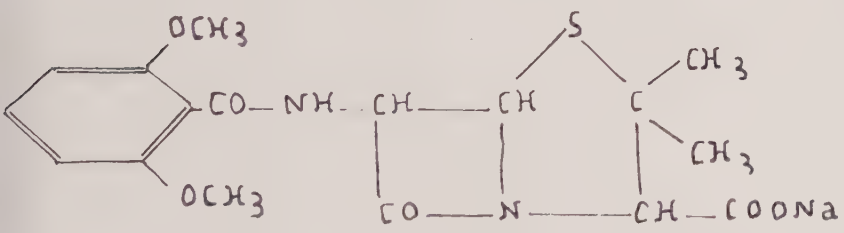
PROPRIETES DE LA METHICILLINE

CHAPITRE I

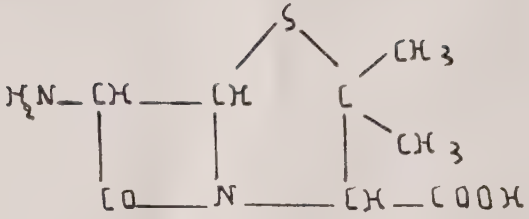
PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Nous allons dès l'abord rappeler la formule chimique de la Méthicilline, fin de pouvoir ensuite résumer mieux ses principales propriétés, à savoir : olubilité, pH et stabilité.

Voici donc cette formule :

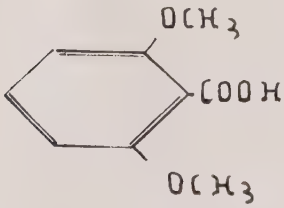


C'est le (diméthoxy-2, 6-phényl) pénicillinate de sodium. Cette formule e divise en deux parties principales. Une partie cyclique et une chaîne latérale. La première représente le noyau, la seconde partie n'est autre que l'acide iméthoxy-2, 6-phénylbenzoïque. La condensation du noyau avec la chaîne atérale s'opère selon un processus que note le schéma suivant :

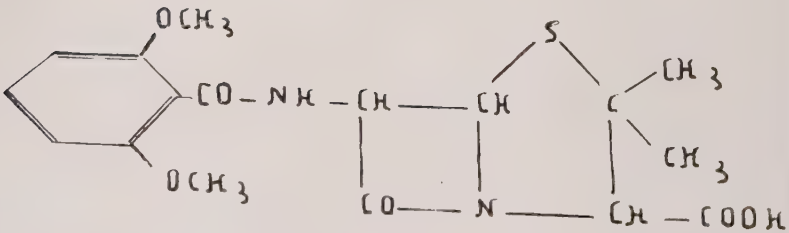


acide 6 aminopénicillanique

+



acide diméthoxy-2,6-phénylbenzoïque



diméthoxy-2,6-phényl pénicilline

PROPRIETES DE LA METHICILLINE

Elle apparaît comme une poudre blanche, d'aspect cristallin, de poids moléculaire 420, pourvue d'une grande solubilité dans l'eau.

Le pH de sa solution est de 7,2.

Enfin elle est complètement résistante à la pénicillinase.

STABILITE

— La solution aqueuse de couleur jaune paille se détériore avec le temps en subissant une perte d'efficacité. Laissée à la température ordinaire, elle voit son pouvoir antibiotique diminuer de 50 % de sa valeur en 5 jours seu-

ment. Par contre à une température de 5° et dans le même temps la diminution d'activité ne s'élève plus qu'à 20 %.

— Signalons d'autre part que la solution se révèle également très sensible à l'acidité. A un pH de 2 et à une température de 25° la perte d'activité atteint le chiffre à 20 % en 5 minutes (65).

— Cependant la Méthicilline est beaucoup moins thermolabile que la pénicilline G. A pH 7 et en 10 minutes sa solution aqueuse subit une perte de 10 % de son activité sous une température de 80° et de 75 % à 100°.

Il est même possible d'exposer le produit sec à une température de 160° pendant 1 heure sans que la perte d'activité s'élève au-delà de 25 %.

Grâce au tableau ci-dessous que nous avons emprunté à NEUMAN (58), il nous est loisible de comparer rapidement les propriétés physico-chimiques propres à la Méthicilline avec celles des autres pénicillines, et d'en tirer aussi la conclusion du présent chapitre.

	Durée d'action *	Solubilité aqueuse	Hygroscopie	Stabilité en solution aqueuse	Standardisation
line G Na....	3-6 h	T.S.	réduite	instable	1 670µ/ml
line G K.....	3-6 h	T.S.	non hygros.	instable	1 595µ/ml
ine V.....	4-6 h	T.R.	non hygros.	stable	60 mg = 100 000
hicilline	4-6 h	T.S.	—	modérément stable	250 mg = 400 000
(Phénylacil-ie)	24-48 h	T.R.	—	stable	1 310µ/ml
lline	3-4 jours	T.R. (0,025 %)	—	stable	
ne pénicilline..	12-24 h	R. (0,7 %)	—	stable	1 000µ/ml
nine pénicilline	7-28 jours	T.R. (0,02 %)	—	très stable	1 307µ/ml
ocilline	24 h	P.S. au-dessous de 1 %	—	relativement stable	
amine pénici-e	48 h	T.R 0,1 %	—	stable	1 100µ/ml
ICILLINE ..	4-6 h	T.S.	—	instable	

ès une dose unique usuelle.

ABREVIATIONS

T.S. : très soluble. | T.R. : très réduite.
P.S. : peu soluble. | R : réduite.

PROPRIETES BACTERIOLOGIQUES

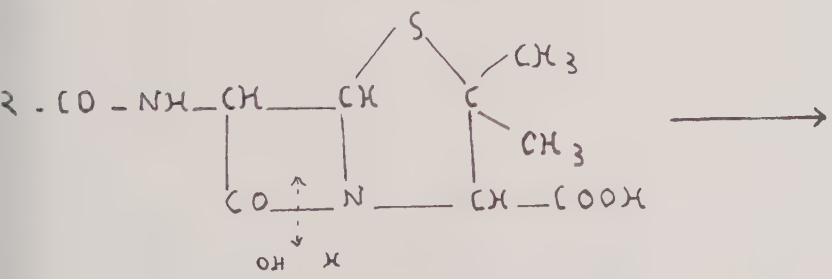
Deux propriétés fondamentales caractérisent essentiellement la Méthicilline : d'une part son insensibilité vis-à-vis de la pénicillinase staphylococcique et de l'autre son action bactéricide. Faire ici l'étude de ces deux caractéristiques tel est l'objet que nous destinons à ce chapitre.

ACTION DE LA PENICILLINASE STAPHYLOCOCCIQUE SUR LA METHICILLINE

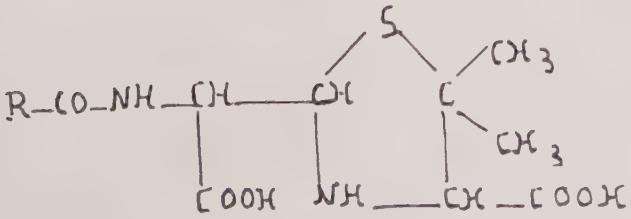
Il est une constatation clinique qui depuis quelques années s'impose de plus en plus ; le nombre des staphylococcies résistantes augmente régulièrement. Dans la plupart des cas l'explication à en donner relève de la plus grande simplicité : le staphylocoque produit en effet des mutants qui eux sont résistants à la pénicilline. Ces mutants ont la particularité de sécréter un enzyme, appelé pénicillinase, qui est capable d'hydroliser la liaison lactamique de la pénicilline de sorte que cette dernière se trouve transformée en acide pénicilloïque inactif.

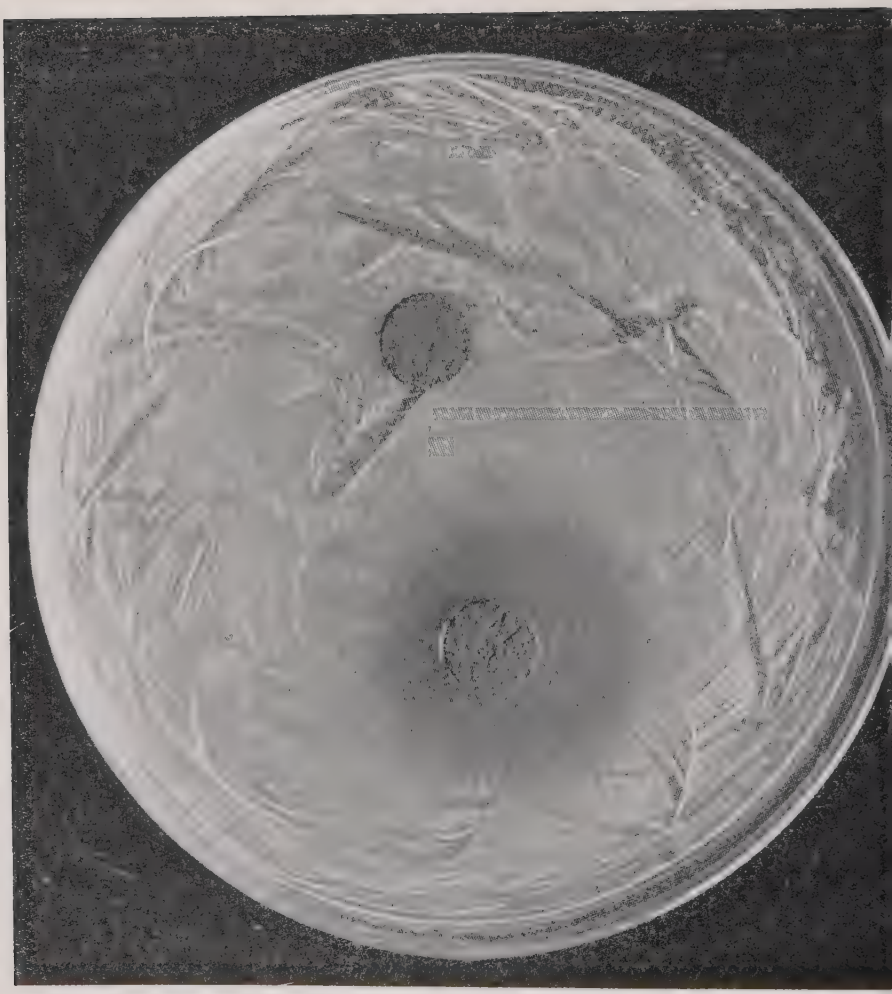
Le schéma suivant témoigne de la transformation :

Acide pénicilloïque



pénicilline





(PHOTO ANDRÉ - BELF

Action comparée de la Méthicilline (M 20) et de la Pénicilline naturelle sur un staphylocoque pénicillino-résistant

La pénicillinase se définit comme un enzyme induit, c'est-à-dire que le eul contact de la pénicilline permet aux mutants de la produire. A noter du este, que cette induction n'est nullement proportionnelle à la quantité de énicilline mise en contact. La Méthicilline joue également le rôle d'un excelent inducteur de pénicillinase sans toutefois que cet enzyme parvienne à pérer la moindre action sur elle et ce, contrairement à ce qui arrive pour la énicilline G. En effet, alors que la Pénicilline G est détruite à 100 % la Méthicilline dans le même cas ne l'est qu'à 0,92 %. Conséquence importante onc : si une souche de staphylocoques isolée en clinique se révèle résistante la Pénicilline G pour la raison qu'elle secrète de la pénicillinase, cette mêne souche reste sensible à la Méthicilline. Toutefois quelques rares souches de taphylocoques résistants à la Méthicilline commencent à être signalées. Un utre mécanisme de résistance entre donc probablement en jeu.

L'action bactériostatique de la Méthicilline peut être aisément mise en vidence en expérimentant in vitro selon la méthode des disques.

Un staphylocoque pénicillino-résistant est ensemencé sur une gélose, à la urface de laquelle sont déposés 2 disques de 10 mm de diamètre que l'on aura mprégnés de produits différents, l'un de Méthicilline à raison de 20 µg, l'autre e Pénicilline G à 0,5 u.o. Après que le tout ait séjourné 18 heures à l'étuve 37° , il est possible alors de remarquer un développement des colonies de taphylocoques sur la gélose Mais seulement autour du disque de Méthillicine e remarque une zone d'inhibition.

Suivant cette méthode d'expérimentation, de très nombreuses souches nt pu être testées au Laboratoire du Centre Hospitalier de Belfort. Toutes ont éagi favorablement en se montrant sensibles à la Méthicilline. Jusqu'à présent ucune souche n'a été trouvée naturellement résistante.

S'il paraît difficile de sélectionner au laboratoire des mutants résistants, ette opération n'est pourtant pas impossible. Il faut de nombreuses cultures uccessives où interviennent des quantités chaque fois croissantes de Méthilline pour obtenir le résultat escompté.

Avant d'entreprendre l'étude de l'action bactéricide de la Méthicilline, ous allons comparer son action bactériostatique à celle des différentes pénillines.

ACTION BACTERIOSTATIQUE ET CONCENTRATIONS INHIBITRICES MINIMA

La Méthicilline présente un spectre antibactérien d'un type identique celui que possède la Pénicilline. Comme les Pénicillines G et V, son ectre se limite aux cocci Gram-positif et à quelques rares Gram-négatif.

GARROD (33) a évalué l'activité bactériostatique de la Méthicilline par rapport aux données enregistrées pour le sPénicillines G et V. L'ensemble de ses résultats est consigné dans le tableau inclus ci-après. Les chiffres qui y sont portés indiquent les concentrations inhibitrices minima, exprimées en µg par ml de milieu.

	Pénicilline G	Pénicilline V	Phénéticilline	**Méthicilline**
Staphylococcus pyogénes (sensible) ...	0,032 µg/ml	0,032 µg/ml	0,032 µg/ml	2 µg/ml
Streptococcus pyogènes	0,008 µg/ml	0,015 µg/ml	0,032 µg/ml	id. pour staph. résistant 0,125 µg/ml
Streptococcus fecalis.	2 µg/ml	4 µg/ml	4 µg/ml	32 µg/ml
Streptococcus pneumoniae	0,015 µg/ml	0,032 µg/ml	0,032 µg/ml	0,25 µg/m
Hemophilus influenzae	0,5 µg/ml	4 µg/ml	4 µg/ml	4 µg/m
Neisseria gonorrheae.	0,008 µg/ml	0,62 µg/ml	0,62 µg/ml	
Neisseria meningitidis	0,032 µg/ml	0,5 µg/ml	1 µg/ml	1 µg/m

Action bactériostatique comparative des différentes pénicillines
Concentrations inhibitrices minima (selon GARROD)
« in vitro »

De la lecture attentive de ce tableau nous pouvons tirer plusieurs conclusions. L'examen des dates de découverte nous permet d'affirmer que les pénicillines dont l'invention est antérieure à la Méthicilline, possèdent un un pouvoir antibactérien plus fort que le sien.

Ainsi son action face à la plupart des bactéries testées apparait-elle de 10 à 100 fois moins puissante quantitativement que celle de la Pénicilline G. La concentration inhibitrice minima pour la Méthicilline est en effet de 2 µg par m/l tandis qu'elle n'est que de 0,02 µg par m/l pour la Pénicilline G.

Cependant elle agit avec un égal effet et sur les souches pénicillino-résistantes et sur les souches pénicillino-sensibles de staphylocoques.

Nous retrouvons les mêmes conclusions chez les différents auteurs anis, notamment :

Auteurs	Concentration Minima Inhibitrice en µg/ml		
	Staphylocoque	Streptocoque	Pneumocoque
NOX (43)	1 - 4		0.05 - 0,25
OLINSON (65)	1,25 - 2,5	0,25 - 0,6	
TEWART (71)	1 - 2,5	0,1 - 1	
HOMSON (74)	1,6 - 3,2		

Pour conclure cette étude sur les rapports entre staphylocoques résistants Méthicilline, nous pouvons affirmer que toutes les cultures de staphylocoes testées se sont montrées inhibées par la Méthicilline dans des concentrations riables allant de 1 à 3,2 µg par ml, selon les auteurs.

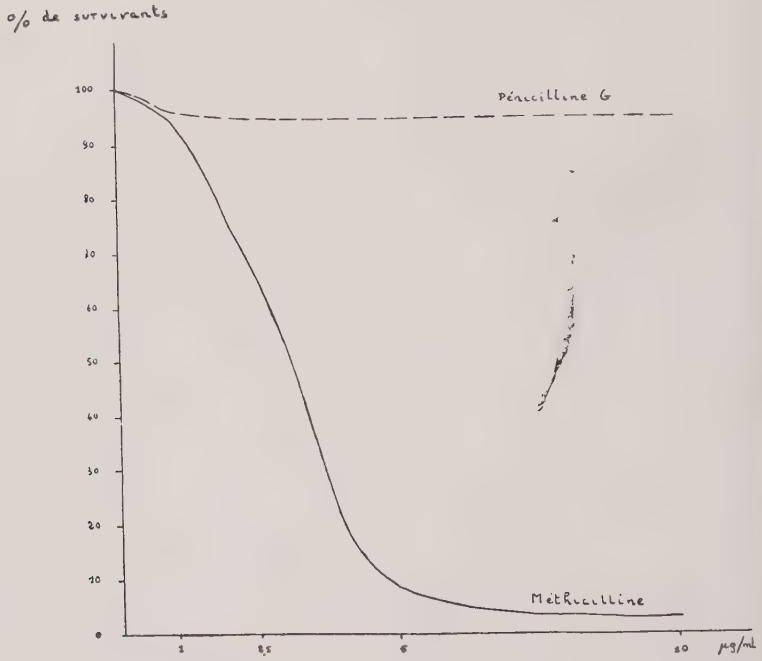
ACTION BACTERICIDE

Il faut des concentrations de Méthicilline à peine plus élevées que les conntrations minima inhibitrices pour qu'elle devienne bactéricide. Pour une conntration de 5 µg/ml l'effet bactéricide apparaît nettement sur toutes les soues de staphylocoques, que ces dernières soient ou non productrices de pénicillase (43). Cette concentration est très proche de la concentration minima ibitrice qui est de 2 à 4 µg/ml.

De toutes façons cette concentration est toujours largement atteinte au urs des traitements usuels.

STEWART et ses collaborateurs (71) mettent en comparaison l'action ctéricide de la Méthicilline avec celle de la Pénicilline G. Pour ce faire choisissent successivement 2 cultures, d'une part une souche de staphyoques dorés, résistants à la Pénicilline G, de l'autre une souche de même ture, sensible aux 2 antibibiotiques.

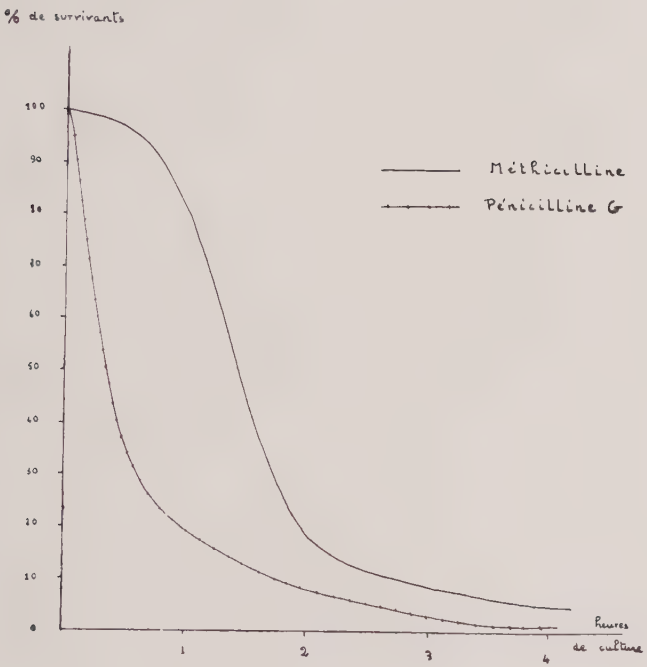
Les courbes inscrites dans les schémas ci-dessus permettent d'apprécier le résultats ainsi obtenus.



ACTION BACTERICIDE COMPAREE

SUR UNE SOUCHE RESISTANTE DE STAPHYLOCOQUE DORE

Pour la même concentration en µg par ml, la Méthicilline tue environ 90 % des germes de l'inoculum tandis que la Pénicilline G reste totalement inefficace.



ACTION BACTERICIDE COMPAREE

SUR UNE SOUCHE SENSIBLE DE STAPHYLOCOQUE DORE

Cette courbe démontre que, sur une souche sensible l'action de la Méthi-line (*courbe supérieure*) est plus lente que celle de la Pénicilline G (*courbe térieure*).

Ainsi, nous venons de le constater, la Méthicilline non seulement inhibe croissance des germes, mais se révèle aussi capable de les tuer. C'est là aux ses cliniques un pouvoir que possèdent bien peu d'antibiotiques, et qui rend contestable l'importance capitale de la Méthicilline, en qualité d'agent bac-ricide.

CHAPITRE III

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Est-il utile de rappeler ici que, préalablement au stade de l'utilisation clique, tout médicament nouveau doit passer l'épreuve de nombreux examens ur le plan pharmacologique ? Que ses caractéristiques principales doivent re précisément évaluées et déterminées ? Questions auxquelles prétend répondre le présent chapitre, en exposant un résumé des propriétés fondamentales e ce produit nouveau qui a nom Méthicilline.

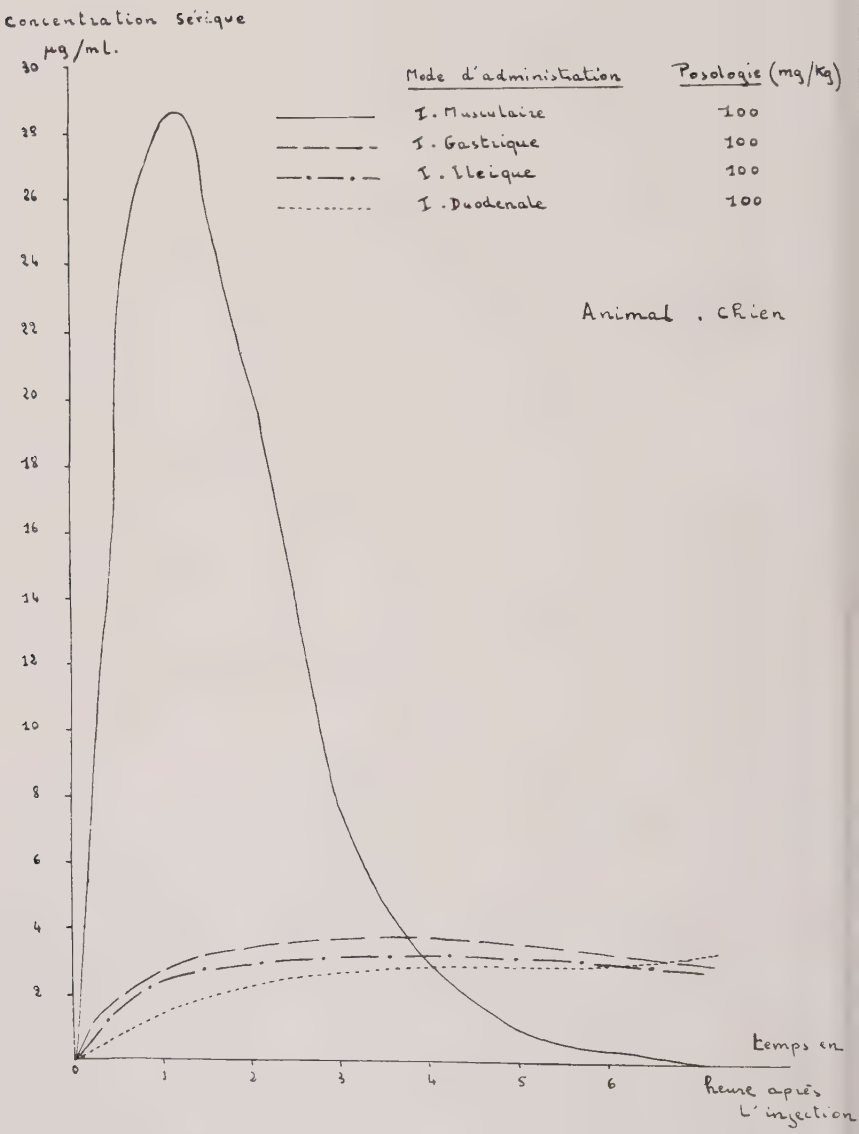
CYCLE DANS L'ORGANISME

bsorption

La Méthicilline, nous l'avons vu, fait preuve d'une grande instabilité en ilieu acide. Aussi la voie digestive est-elle impossible en raison même de cidité du milieu gastrique. Cette raison rend obligatoire l'emploi de la voie rentérale comme l'a bien mise en évidence l'expérimentation animale (62).

Les courbes dessinées ci-après indiquent clairement le taux des concenations sériques obtenues en introduisant la Méthicilline ou moyen d'une sonde ns l'estomac, le duodénum et l'iléon de l'animal, en l'occurence le chien. joutons que les concentrations sont déterminées selon des intervalles de mps qui s'échelonnent de 30 minutes à 6 heures après l'administration du oduit.

L'étude des courbes nous permet la constatation suivante : quelle que soit région envisagée, l'absorption est infime. Par contre, en adoptant la voie rentérale, la même dose est susceptible de provoquer une concentration 10 is plus forte.


Concentration sérique
µg/ml.
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1
2
3
4
5
6
Mode d'administration
Posologie (mg/kg)
I. Musculaire
100
I. Gastrique
100
I. Iléique
100
I. Duodénale
100
Animal . Chien
Temps en heure après l'injection

ffusion

La Méthicilline possède un large pouvoir de diffusion dans l'organisme, elle se répand avec rapidité. La concentration du produit s'élève approxima-ement à un taux identique, que ce soit dans la bile, ou dans les liquides, ural, péritonéal et synovial.

Il a été entrepris, à partir du rat adulte (57), l'étude de la distribution ulaire de la Méthicilline. Après avoir administré le produit par voie intra-sculaire, les animaux ont été sacrifiés en observant des intervalles de temps iés allant de 15, 30, 60 à 120 minutes. Les résultats ainsi obtenus sont consi-és dans le tableau que voici :

Tissus	Concentration (µg/ml) (Min.)			
	15 minutes	30 minutes	60 minutes	120 minutes
um	33	46	16	6,8
e	28	27	22	11,6
ur	10,5	7	2,2	1,6
e	3,8	3,7	1,5	1,2
ns	109	116	71	36
scle	3,3	4,4	1,6	0,6
mons	10,1	10,2	3,7	1,8

Distribution tissulaire de la Méthicilline (NEUMANN)
(Rats, 100 mg/kg intramusculaire)

Deux remarques s'imposent principalement. D'une part foie et reins son les organes les plus richement pourvus en Méthicilline. D'autre part, les tau tissulaires, parallèlement, aux taux sériques suivent uen courbe décroissante tandis qu'au contraire les taux urinaires augmentent.

Bien que certains tissus retiennent davantage l'antibiotique que d'autres il n'existe pas d'affinité tissulaire particulière.

Remarquons aussi qu'au niveau du liquide céphalo-rachidien les résultat ressemblent entièrement à ceux que l'on obtient avec la pénicilline ordinaire La Méthicilline en effet ne parvient à franchir la barrière méningée que très difficilement. BARBIER et ses collaborateurs (6) rapportent qu'il faut atteindre une posologie très élevée pour que le produit apparaisse dans le liquide céphalo rachidien. Cette posologie s'élève en effet à la dose relativement importante de trois fois 1 gramme de produit, administré successivement par voie intramus culaire toutes les deux heures. Quoiqu'il en soit, les doses présentes dans le l quide céphalo-rachidien atteignent une quantité tellement minime que l'ac tion thérapeutique demeure négligeable.

Citons cependant DOUTHWAITE et ses collaborateurs (23) lesquels, tra tant certaines malades frappés de méningite ont réussi à doser la Méthicill n dans le liquide céphalo-rachidien..

Sans doute convient-il d'en conclure que la Méthicilline ne parvient franchir la barrière méningée que dans le cas extrême où cette dernière se trouv fortement altérée, et cela encore de façon inconstante.

Elimination

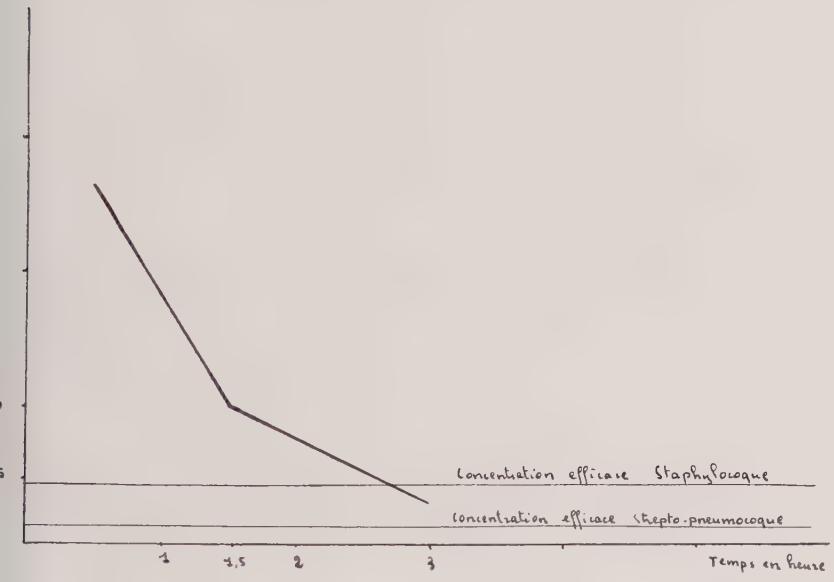
Chez l'homme adulte après injection de Méthicilline par voie intra musculaire les concentrations sériques atteignent rapidement leur taux ma ximum.

— Après avoir administré 1 gramme de produit, par voie intramus culaire, il est classique d'observer au bout d'une 1/2 heure une concentratio sérique de 20 µg par ml. Toutefois le produit s'élimine très rapidement puisqu 3 heures après l'avoir injecté, on peut constater que la concentration san guine tombe à 2,5 µg par ml. Or c'est là un taux inférieur au taux minimu de concentration nécessaire pour obtenir une action bactéricide sur le staph locoque.

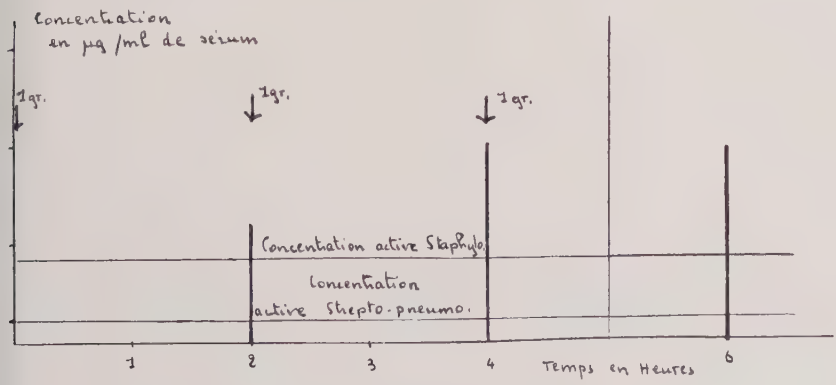
— Si d'autre part on pratique la même expérience avec seulement 500 m de produit, en 2 heures les concentrations sériques tombent au dessous du min mum efficace.

Suit une courbe (45) qui indique les concentrations sériques moyennes btenues en administrant à 12 sujets 1 gramme de Méthicilline par voie in-amusculaire.

oncentration en µg/ml de sérum



Etant donné la rapidité avec laquelle s'élimine le produit. on a tenté obtenir un effet de sommation, en injectant de manière répétée la dose de 1 amme de produit, à des intervalles de temps réguliers (6). Nous avons adopté s résultats donnés par BARBIER et ses collaborateurs. Nous les reproduisons ssemblés dans le graphique ci-dessous :

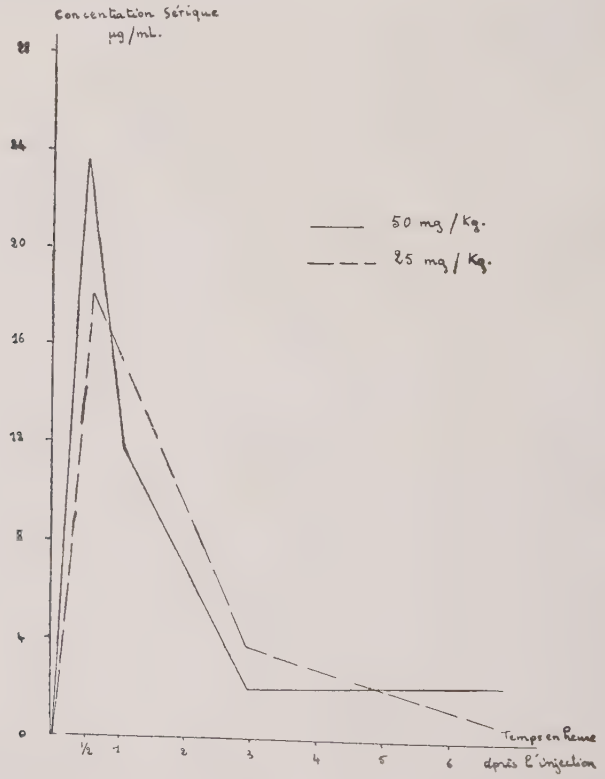


L'avantage premier de ce procédé provient de ce qu'il permet d'obtenir un prolongement de l'efficacité du produit que traduisent bien les chiffres suivants :

Au bout de 2 heures, la concentration sérique s'élève à 5 µg par ml après 4 heures elle atteint 10 µg par ml et se maintient à 10 µg par ml après 6 heures.

Donc, encore que faible, l'effet de sommation existe bien. Une étude analogue pousuivie chez des enfants (21) confirme les précédents résultats. Si l'antibiotique est bien absorbé, il est cependant rapidement excrété.

Les courbes que nous donnons ci-après mettent bien en évidence l'analogie qui existe entre les diverses concentrations sériques, obtenues pour des doses différentes de produit.



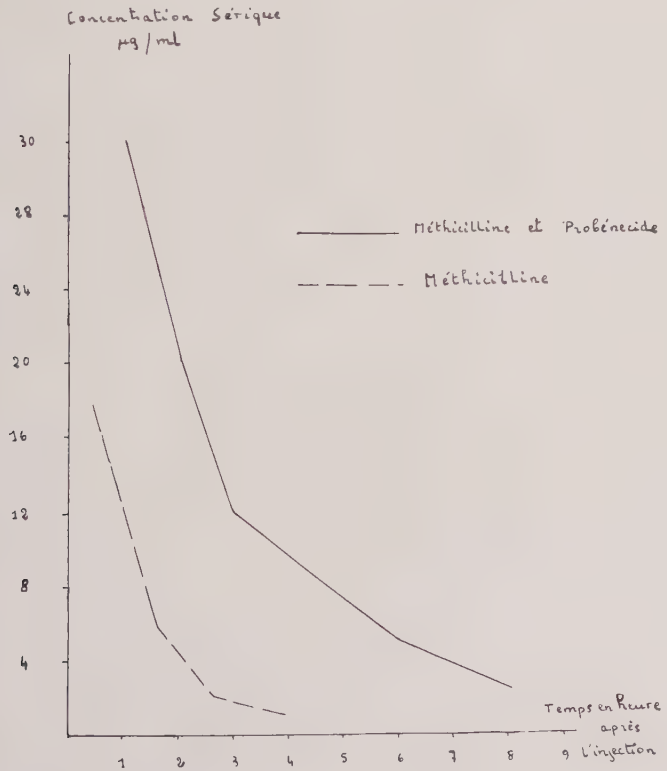
L'élimination du produit s'effectue en majeure partie au niveau des reins. Le pourcentage d'élimination oscille entre 60 et 75 %. A noter de plus que la presque totalité du produit s'élimine dès les premières heures qui suivent son administration.

Ces mêmes auteurs ont aussi démontré, grâce à un procédé de chromato-aphie, que le produit éliminé est bien la Méthicilline et nullement un produit catabolisme.

La bile contribue également à éliminer une certaine quantité du produit ecté. Ayons à nouveau recours aux travaux de STEWART (71). De l'ex-rimentation de cet auteur il ressort qu'en injectant 1 gramme de produit et 'en recueillant ensuite de la bile par tubage duodénal pratiqué 1 heure après, retrouve à l'analyse 3 à 4,5 µg de produit par ml de bile.

La rapidité d'élimination de la Méthicilline rappelle donc tout à fait celle la pénicilline ordinaire.

Avant de songer à la recherche de composés retards on a tout d'abord sayé de freiner l'élimination rénale de la Méthicilline en administrant simulta-ment et la Méthicilline et l'acide dipropylsulfamylbenzoïque * (69). Cet acide en connu pour ses propriétés uricosuriques, agit en ralentissant l'excrétion bulaire de la Méthicilline (49) d'où concentration sérique plus prolongée de tte dernière.



Probénécide ou Bénémide.

Selon plusieurs auteurs anglais (23-69) il est recommandé d'ajouter au traitement antibiotique une dose de 0.5 gramme d'acide dipropylsulfamyl-benzoïque, 4 fois par jour. De cette manière, la concentration sérique efficace de Méthicilline peut se maintenir pendant 6 à 8 heures ainsi qu'en témoigne la courbe précédente.

Remarquons encore que les concentrations maxima sont plus élevées et qu'elles peuvent atteindre 40 µg par ml.

En raison de la toxicité rénale de l'acide dipropylsulfamylbenzoïque cette méthode reste plus théorique que pratique. Il faut vivement souhaiter que les chimistes parviennent à isoler des produits retards.

TOXICITE

S'il existe une qualité que généralement l'on ne cherche pas à contester à la pénicilline, c'est bien l'innocuité. Il n'est pas vain d'affirmer la même chose de la Méthicilline encore que nous puissions manquer d'un peu de recul pour bien juger bien : la Méthicilline est totalement dépourvue de toxicité. BRANCH et ses collaborateurs (9) par les examens classiques de laboratoire ont testé sa toxicité au niveau des appareils rénal et hépatique. Leurs résultats sont consignés dans le tableau que nous reproduisons ci-dessous.

TESTS DE TOXICITE

	CAS 1	CAS 2	CAS 3	CAS 4	CAS 5	CAS
Hépatique						
Turbidité Thymol	3 unités	3 unités	2 unités	2,5 unités	1 unité	1 un
Floculation	1 «	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.
Phosphatase Alcaline	9,7 K.A.	5,4 K.A.	31,3 K.A.	20,5 K.A.	13,7 K.A.	22,3 K
Transaminase (S.G.P.T.)	42 unit.	60 unit.	42 unit.	46 unit.	27 unit.	46 u
Rénal						
Urée sanguine	18 mg %	12,8 mg %	11,3 mg %	11,4 mg %	15,9 mg %	16,6 m
Créatinine	.....	.....	0,95 mg %	.....	.....	.....

ANALYSES D'URINES

	1er jour	2e jour	3e jour	5e jour	4e jour	6e jour
	.....	.....	Alb. 25 mg	Alb. 25 mg	Alb. 10 mg	.....
	.....	normal	.....	.....	normal	.....
	normal	normal	normal	normal	.....	.....
	.....	normal	normal	normal	normal	.....
	.....	.....	.....	normal	normal	normal
	normal	normal	.....	normal	normal	normal

D'un autre côté, aucune des expérimentations qui furent pratiquées, aucune des observations qui furent tentées n'ont réussi à mettre en évidence ni la moindre modification du comportement ou de l'état général ni la moindre perturbation de la formule hématologique.

En conclusion, la Méthicilline est un produit rapidement absorbé par voie parentérale, donnant des concentrations sériques très élevées et s'éliminant rapidement par le rein sans le perturber dans son fonctionnement. En somme c'est un produit superposable à la Pénicilline G du point de vue pharmacologique.

UTILISATION THERAPEUTIQUE DE LA METHICILLINE

TOLERANCE GENERALE

UTILISATION THERAPEUTIQUE DE LA METHICILLINE

La Méthicilline peut être utilisée par voie générale et par voie locale.

VOIE GENERALE

La destruction de la Méthicilline en milieu acide exclut son administration r voie orale, aussi doit-on recourir à la voie parentérale.

- VOIE INTRAMUSCULAIRE

Avec la Méthicilline nous voici revenus au temps des premières pénilines. A cette époque, en effet, il fallait subordonner le rythme des injections produit à la rapidité avec laquelle on savait qu'il s'éliminait. L'acide diprolsulfamylbenzoïque * que l'on avait préconisé ne trouve pratiquement plus tilisation à cause de sa toxicité rénale. Ainsi, on le voit, le problème sur ce nt reste entier.

Les propriétés mêmes de la Méthicilline sont responsables du rythme adop- pour l'injecter. De fait, les injections intramusculaires doivent être renouées toutes les 4 heures, voire toutes les 6 heures selon la gravité des cas. De s son élimination rapide rend indispensable, chez l'adulte, l'emploi de doses evant à 1 gramme. Par contre, chez l'enfant, il est usuel d'employer une se de 100 mg par kilog de poids et par 24 heures.

Probénécide ou Bénémide.

Si l'on raccourcit le délai de temps entre les injections, en le portant à 2 ou 3 heures seulement, il est alors possible d'obtenir un effet cumulatif et partant, des concentrations sériques, plus fortes. A ce propos, deux faits importants doivent être rappelés. Tout d'abord notons que les concentrations tissulaires que l'on obtient après administration de la Méthicilline restent toujours inférieures aux concentrations sériques à qui cependant elles sont proportionnelles. Notons d'autre part, que, si l'on veut obtenir localement une concentration élevée il ne faut nullement hésiter à augmenter les doses injectées voire dans certains cas, à les doubler, d'autant plus que le produit, on s'en souvient, est dépourvu de toute toxicité.

Malheureusement, il faut bien le noter, les injections de Méthicilline ne se font pas sans apporter avec elles une certaine douleur locale. Voulant porter remède à ce léger inconvénient, DOUTHWAITE et ses collaborateurs (23) ont songé à utiliser le procédé que voici. Ils décomposent l'opération en deux temps : tout d'abord injecter 0,5 ml de Lignocaïne à 1% en laissant l'aiguille en place, puis après un court laps de temps de 15 à 20 secondes environ, injecter cette fois la Méthicilline. Cette méthode, après de multiples vérifications nous a paru opportune en sorte que nous l'utilisons habituellement avec succès.

II. - VOIE INTRAVEINEUSE

Il peut se produire que la gravité du tableau clinique soit à ce point alarmant qu'il faille obtenir le plus rapidement possible et d'une manière prolongée des taux sériques élevés. C'est alors qu'il vaut mieux avoir recours à la voie veineuse. A cet effet on utilise habituellement les procédés suivants :

— L'injection du produit dans la tubulure de perfusion. .

— L'injection par perfusion lente.

Seuls les Anglo-Saxons marquent une nette préférence pour le premier de ces procédés. Pour le réaliser il suffit de solubiliser 1 gramme de Méthicilline à l'aide de 20 ml d'eau bidistillée. On peut alors injecter cette solution dans la tubulure de perfusion à condition de le faire lentement soit en 20 à 30 minutes environ.On renouvelle la dose toutes les 4 ou, selon le cas, toutes les 6 heures.

En ce qui nous concerne, nous préférons utiliser la seconde méthode qui nous semble-t-il permet d'obtenir des concentrations sériques plus constantes et plus prolongées. En outre, le côté pratique de ce second procédé n'en représente pas le moindre avantage.

Technique des perfusions

Si l'on désire qu'une perfusion possède toute l'efficacité souhaitable il faut nécessairement observer en la préparant un certain nombre d'impératifs catégoriques et s'y soumettre rigoureusement : il convient d'abord de choisir les solutés et de les préparer de façon extemporanée, il faut ensuite ajuster le pH

pour cela, connaître parfaitement les intéractions qui existent entre les dif-rents médicaments dont la perfusion doit se composer.

Etant donné que la Méthicilline est inactivée en milieu acide, il ne saurait re question de choisir n'importe quel soluté. Le maximum d'activité de ce oduit se situe à un pH voisin de la neutralité. Si l'on dépasse ce stade, il en rive très rapidement à se détériorer.

Les solutés que l'on utilise le plus fréquemment pour les perfusions sont s solutés isotoniques glucosé et salé.

— le soluté isotonique de glucose, contrairement à ce qu'il pourrait sem-er normal d'attendre, est toujours acide et parfois même davantage que les lutés salés. Son pH approche de 5,2.

Mise en présence de ces deux solutés, la Méthicilline est rapidement dé-uite si bien que son action thérapeutique est nulle. Aussi est-il besoin d'amener la neutralité ces deux solutés.

Plus rarement on utilise les solutés suivants :

— le Sorbitol : pH 5,6.

— la solution de Ringer qui est un mélange de trois chlorures (K +, a+, Ca++). Son pH est de 5,5.

— le Neurotrophène qui est un dérivé de la formule de Ringer avec un pH 7.

— le Trophysan glucidique, à base d'acides aminés, s'il se trouve encore us rarement utilisé, n'en reste pas moins d'une grande utilité dans les états de nutrition. Son pH approche de la neutralité.

Quant à nous, surtout en pédiatrie, nous utilisons des mélanges de so-tés. Entre autres notre mélange habituel se compose comme suit :

Soluté isotonique de glucose	125 ml
Soluté isotonique de chlorure de sodium	60 ml
Solution de Ringer	60 ml

Le pH d'un tel mélange s'élève environ à 5,8. Il faut donc obligatoirement ramener à la neutralité. Dans ce but nous faisons appel à une solution de rate de sodium à 3,8 %. D'une manière générale 30 ml de citrate suffisent mplement pour « tamponner » nos mélanges.

Signalons un autre avantage de nos solutions ; le citrate de sodium évite employer l'héparine laquelle, on l'a remarqué, provoque souvent des précipités ns le liquide à perfuser.

Enfin il faut faire attention de ne pas employer une quantité de liquide toirement plus importante. Car de la sorte l'hydrolyse de la Méthicilline n trouverait favorisée.

La plus grande prudence est recommandée lorsqu'on ajoute tel ou tel médicament à la perfusion. L'apparition de tout précipité quel qu'il soit, franc ou simplement léger, suffit pour faire éliminer le flacon ; c'est là le signe certain de quelque altération chimique.

En outre, très souvent, nous ajoutons dans nos flacons de perfusion les produits suivants :

— Tonicardiaques (Nicorine ou Heptamyl).

— Corticoïdes. (Hémisuccinate d'hydrocortisone ou Solu-Médrol).

— et très fréquemment du gluconate de calcium.

Les tonicardiaques et les corticoïdes ne modifient en rien le pH des solutions. Par contre, il faut bien se garder d'y ajouter des médicaments de nature acide (acide ascorbique.) car ils sont à l'origine de précipités importants.

D'un autre côté nous avons essayé d'adjoindre à nos solutions de perfusion des antibiotiques du genre des Tétracylines *. (Terramycine) ou encore de la Kanamycine. Dans les deux cas il est loisible de constater immédiatement une apparition d'opalescence et, en ce qui concerne seulement les Tétracyclines s'y ajoute un brunissement de la solution. En conséquence nous avons cru bon de rejeter de tels mélanges.

En conclusion, retenons clairement notre façon d'opérer qui est la suivante :

— préparer de façon extemporanée le mélange des solutés.

— ajuster le pH des solutés en ajoutant du citrate de sodium à 3,8 %.

— mettre en solution la Méthicilline dans son solvant puis l'ajouter au mélange.

— adjoindre, si besoin est, tonicardiaque et corticoïde.

On retourne alors le flacon plusieurs fois en vue d'arriver à un liquide parfaitement homogène. Sans doute n'est-il pas superflu de rappeler une dernière fois qu'aucun trouble ne doit se produire. Très fréquemment nous avons pu contrôler la stabilité de nos mélanges. Jamais nous ne sommes parvenus à relever la moindre modification de pH. même pas pendant les perfusions très lentes qui pourtant ont duré parfois 24 heures.

VOIES LOCALES

Constatons tout d'abord que tous les antibiotiques qui sont bien supportés par voie intraveineuse peuvent être utilisés localement, restriction faite pour la voie rachidienne. La même constatation vaut également pour la Méthicilline.

Pour être employée avec une fréquence moindre, la voie locale présente malgré tout un intérêt certain. Elle permet d'apporter l'agent thérapeutique « in situ » en sorte qu'il devient facile d'atteindre localement des taux d'antibiotiques supérieurs à ceux qu'il est possible d'obtenir par voie générale.

OIE INTRARACHIDIENNE

A l'instar de toutes les pénicillines, la Méthicilline est épileptogène. Il importe en conséquence de n'utiliser la voie intrarachidienne qu'à titre exceptionnel est-à-dire en cas de force majeure à condition encore de suivre une posologie ès stricte.

D'une manière générale il convient d'administrer par cette voie des doses ille fois moins élevées que par la voie générale.

Ainsi notons que chez l'adulte la dose quotidienne varie entre 7 et 10 mg ndis qu'elle n'atteint chez l'enfant que 3 à 5 mg.

OIE INTRA-PLEURALE

A remarquer que les injections sont généralement fort bien supportées. a posologie est habituellement de 1 gramme tous les 2 jours. Enfin, aucun énomène d'irritation des plèvres n'a été constaté.

OIE INTRA-ARTICULAIRE

La technique habituelle recommande de n'injecter le produit qu'après avoir océdé à la ponction de l'articulation. Quant à la posologie, elle varie en fonon du volume de l'articulation.

Signalons enfin qu'il est également possible d'utiliser la Méthicilline soit en rosols soit en instillations intrasinusales.

TOLERANCE GENERALE

Nous avons varié les doses administrées, nous avons injecté le produit de nombreuses voies, nous avons poursuivi le traitement pendant des durées riables ; jamais cependant, nous n'avons noté ni accidents toxiques, ni signes elconques d'intolérance générale..

Au niveau du système cardiovasculaire on remarque une bonne tolérance la Méthicilline. Elle n'entraîne jamais de modification de la tension. Les fusions intraveineuses n'ont de leur côté été suivies d'aucune thrombophlé-e. L'absence d'héparine dans les perfusions semblait normalement y conduire. -il bien utile de noter ici que certains malades dont le traitement comportait fortes doses de Méthicilline injectées par voie veineuse, ont assuré avoir res-ti un goût prononcé de crême de banane sur la langue ? Dont acte.

Puisqu'elle est bien tolérée, la Méthicilline n'a pas nécessité l'établissement ne posologie plafond. Point d'hésitation avec la Méthicilline dont de très tes doses peuvent être prescrites sans danger. Citons à titre d'exemple le cas ont rapporté tout récemment MARTIN et ses collaborateurs (54) : il s'agit n malade atteint de staphylococcie résistante accompagnée de fonte puru-e de la rate. Les auteurs ci-dessus n'ont pas hésité à lui administrer chaque r, en même temps que du Probénécide, une dose de 25 grammes de Méthi-ne. La totalité de la dose s'est chiffrée à 360 grammes pour un délai de jours. Si l'on considère l'état d'altération extrême dans lequel ce malade t plongé, la tolérance enregistrée peut être vraiment qualifiée d'excellente.

Et chaque année pourtant on doit constater plusieurs milliers de cas où les malades font des réactions allergiques à la Pénicilline. Plusieurs de ces cas sont même mortels. Avec la Méthicilline se repose dans son intégralité le délicat problème des réactions allergiques.

Dans le champ de notre action, nous n'avons personnellement jamais observé de pareilles réactions. Même un sujet qui était devenu sensible à bon nombre de produits et qui surtout réagissait par une urticaire géante à une seule injection de Pénicilline ordinaire, même ce sujet n'a présenté aucune réaction visible après administration répétée de Méthicilline.

De la même façon, LUTON (53) rapporte le cas de deux malades connus pour être spécialement allergiques à la Pénicilline G. Ces deux malades ont bien présenté des tests cutanés positifs à la Pénicilline G. Par contre après injection de Méthicilline aucune réaction n'a pu être décelée.

Quant à STEWART et ses collaborateurs (71), ils rapportent au contraire le cas d'un volontaire dont la sensibilité à la Pénicilline G était un fait notoire et qui fut le siège d'une violente réaction après avoir reçu l'injection d'une dose test de Méthicilline.

En résumé donc, malgré le manque de recul qui existe encore sur ce point, il est néanmoins possible d'assurer que des sujets sensibles à la Pénicilline G peuvent également l'être à la Méthicilline.

En conséquence il parait préférable en traitant de tels sujets de s'entourer de toutes les précautions habituelles tel que l'emploi d'antihistaminiques et de corticoïdes.

QUATRIEME PARTIE

OBSERVATIONS

❖ *Observation* 1. — N... Annie, nourrison de 7 mois, nous est adressée le 2-61 pour une dyspnée laryngée avec tirage susternal important. La tempéra-e est à 39°,2 et à l'auscultation pulmonaire il existe de nombreux roncus et illances. Il n'y a pas d'angine.

Un traitement antibiotique, associé à des antispasmodiques est institué ; en ours tous les signes disparaissent. Mais le 4e jour, la température remonte à ° et l'enfant présente à nouveau une dyspnée s'accompagnant de nombreux es humides ; très rapidement à cette dyspnée s'ajoute une cyanose péri-buc-e et un battement des ailes du nez. L'enfant conserve ses antibiotiques (Pé-illine 1 million et Streptomycine 0,25 g par 24 h). On ajoute une oxygéno-rapie et des tonicardiaques (Digitaline).

La radiographie pulmonaire permet de constater l'existence de bulles paren-ymateuses prédominant à droite.

Au traitement précédent on ajoute alors de la PENISTAPH (1 g par 24 en intra-musculaire) et on place l'enfant en position déclive en raison de l'en-mbrement pulmonaire.

La fièvre chute à 37°. La dyspnée s'atténue, l'état général de l'enfant est nservé. Mais la radiographie montre, le 9 décembre, l'existence d'un épan-ement de la base droite. La ponction pleurale malheureusement, demeure nche. Le 11, constitution d'une grosse bulle apicale très superficielle, l'en-t est alors confié aux chirurgiens.

Après pleurotomie et drainage, on retire 150 ml de pus très épais, con-ant des *staphylocoques pathogènes* sensibles à tous les antibiotiques, sauf Pénicilline et à la Novobiocine. On poursuit le traitement à la PENISTAPH.

En 3 semaines, toutes les lésions pulmonaires ont disparu.

❖ *Observation* 2 — A.. Claude, âgé de 6 ans, est admis le 25-5-61 pour une ngeole compliquée d'encéphalite : hyperthermie à 40°, agitation et convulsions. point de vue pulmonaire, il existe de nombreux roncus et sibillances.

Immédiatement un traitement est mis en œuvre : déconnexion par perfu-n intraveineuse de Phénergan-Largactil (5 mg par kg de poids), antibiothé-ie (Pénicilline, 1 million par 24 h , Streptomycine 0,50 g par 24 h) et tonicar-ques.

L'amélioration est rapide, l'enfant devient calme et apyrétique. Le 3-6-1961 tefois l'enfant devient dyspnéique et ceci s'accompagne d'une reprise ther-que à 38,5°.

A la percussion, il existe une matité de la moitié inférieure du champ pul-naire gauche avec disparition du murmure vésiculaire.

La radiographie objective un épanchement pleural gauche, respectant seu lement le sommet.

La ponction de la plèvre permet de retirer 125 ml d'un liquide troubl contenant de nombreux polynucléaires altérés, 0,35 g d'albumine. Mais l'exa men et la culture ne permettent pas d'isoler de germes pyogènes.

La vitesse de sédimentation est de 45/82 mm, l'hémogramme révèle un polynucléose (11.900 leucocytes, dont 78 % de polynucléaires).

Aux antibiotiques que l'enfant recevait déjà, on ajoute du Chloramphéni col (3 suppositoires par jour) et de la PENISTAPH 1,50 g en injection intra musculaire par 24 h).

Le 6 juin, l'enfant est moins dyspnéique, l'épanchement pulmonaire régressé et permet, à la radiographie de voir de nombreuses bulles paren chymateuses pulmonaires, signant une Staphyloccocie pleuro-pulmonaire.

Le traitement est poursuivi 15 jours aux mêmes doses : l'épanchement disparu, le parenchyme pulmonaire se normalise en 3 semaines. L'enfant sor guéri le 3 juillet ; il sera revu lors d'un examen de contrôle en octobre ; il n conserve aucune séquelle.

❖ *Observation* 3 - *P... Philippe,* 22 mois, entre au service le 1-7-61 atte n d'une rougeole accompagnée de convulsions hyperthermiques.

L'enfant reçoit 4 cg de Gardénal et un traitement antibiotique de cou verture, (Pénicilline ; Streptomycine).

Cette rougeole se déroule banalement, quand au 5e jour, on note un réascension thermique à 39°.

La radiographie pulmonaire montre l'existence d'un épanchement pleura droit. La ponction permet de retirer 75 ml d'un pus bien lié, jaune, contenan des *staphylocoques pathogènes*

sensibles à la Novobiocine
Bacitracine
Carbomycine
limites à la Streptomycine
Oléandomycine
résistants à la Pénicilline

Un traitement associant Tifomycine (3 suppositoires par 24 h) et PENI TAPH (1 g en intramusculaire par 24 h) est institué.

En outre, localement on injecte 20 cg de PENISTAPH (à double d lution) tous les 2 jours.

10 jours après le début de la staphylococcie, alors que l'enfant est apyré-que. l'épanchement augmente malgré le traitement ; aussi l'enfant est-il confié un service de chirurgie ; une fistule pleuro-pulmonaire trop importante pour pondre à un traitement médical doit être en cause.

Après pleurotomie et pose de drain, le traitement est poursuivi. En 15 urs, le pyopneumothorax est asséché, les lésions parenchymateuses disparaissent au bout d'un mois, l'enfant sort guéri.

❖ *Observation* 4 - B... Patricia, 5 mois, est adressée le 19-3-62 au service our pneumopathie aiguë dyspnéïsante survenue au décours d'une coqueluche.

Le tableau est alarmant : dyspnée très marquée, cyanose, battement des ai-s du nez, tachycardie, tétanie et hyperthermie. Gros râles dans les deux champs ulmonaires. Saignée, aéorosols et perfusion immédiate avec de la Kamycine ,50 g par flacon).

Une radiographie pratiquée le lendemain montre une condensation aiguë e tout le lobe supérieur droit. La perfusion est maintenue 7 jours. L'état de enfant est satisfaisant lorsque brusquement au 8e jour dyspnée et encombrement apparaissent. Saignée, tonicardiaques, etc...

On s'aperçoit alors que l'enfant est pratiquement en anurie. Arrêt immé-at de la perfusion et contrôle pulmonaire qui révèle une disparition complète e la condensation apicale droite, mais qui montre par contre une bulle à bord et de la taille d'une grosse noix située à la hauteur du hile gauche.

La présence de staphylocoques est confirmée de nombreuses fois par ottis de gorge et coprocultures.

Les perfusions ne sont pas reprises plus en raison de l'encombrement ulmonaire que de l'oligurie.

On se borne à une injection intramusculaire quotidienne de 1 g de ENISTAPH.

Parallèlement, traitement de la néphrite qui est hématurique et légèrement yperazotémique.

L'amélioration est rapide : la dyspnée diminue et la diurèse reprend.

Le 18-4-62 soit 20 jours plus tard, la bulle a diminué de moitié et l'enfant t en excellent état.

Devant une menace d'abcès fessier on se voit obligé d'arrêter la PE-ISTAPH et on prend le relais de l'antibiothérapie avec du Chloramphénicol r os.

Le 25-5-62 la bulle a totalement disparu et l'enfant quitte le service.

Pendant toute la durée de l'hospitalisation, l'enfant a été maintenu par intermittence sous aérosols de PENISTAPH.

❖ *Observation* 5 - R... Daniel, 18 mois, est adressé à l'Hôpital le 24-1-1962 pour une complication pulmonaire apparue au décours d'une rougeole banale.

A l'entrée, l'enfant présente une température à 40°, une dyspnée avec de nombreux râles humides et une matité de la base pulmonaire gauche.

La radiographie confirme cet épanchement dont le sommet remonte à l'aisselle.

La ponction pleurale permet de retirer 200 ml d'un liquide purulent bien lié.

Ce pus renferme des *Staphylocoques pathogènes.*

résistants à l'Oléandomycine
à la Pénicilline
limites à la Streptomycine
sensibles aux autres antibiotiques

On traite cet enfant par de la PENISTAPH (2 g en intramusculaire par 24 h). En outre, tous les 2 jours, localement, l'enfant reçoit 3 g de PENISTAPH (à double dilution).

L'état clinique s'améliore rapidement, en 8 jours l'épanchement est tari. Le traitement est poursuivi 15 jours ; à la sortie, le 20 février, il n'y a aucune séquelle.

❖ *Observation* 6 - P... Lise, 8 mois, présente lors de son admission, un état toxi-infectieux grave associant des troubles dyspeptiques considérables à des foyers multiples de broncho-pneumonie. La coproculture et le frottis de gorge montrent l'existence de staphylocoques pathogènes..

L'enfant est perfusé 72 heures avec Kanamycine et Solumédrol. Bonne amélioration, mais 15 jours après rechute. Une perfusion identique est à nouveau mise en route. Pas d'amélioration après 48 heures.

La Kanamycine est alors remplacée par la PENISTAPH à raison de 1 g par jour.

Après 3 jours, l'enfant va beaucoup mieux, reprend du poids, l'image pulmonaire est normale.

❖ *Observation* 7 - M... Francis, 8 mois, est adressé pour pneumopathie aiguë dyspnéisante avec réaction méningée.

La radiographie montre un gros foyer de condensation de la moitié inférieure du sommet gauche avec suspicion de cavité.

Le frottis de gorge met en évidence du pneumocoque et du staphylocoque hogène.

L'enfant est perfusé 80 heures avec Pénicilline, Terramycine et Solu-drol. L'état général est satisfaisant, mais une radiographie de contrôle montre persistance des lésions du poumon gauche et en plus la présence de petits ers de condensation à droite.

On remplace alors la Pénicilline par la PENISTAPH à raison de 1 g matin oir par voie intramusculaire pendant 9 jours.

En même temps, on met l'enfant sous aérosols de PENISTAPH.

Le contrôle radiologique pratiqué 8 jours après le changement d'antibioti-e permet de noter la disparition complète des foyers gauches et droits.

L'enfant quitte le service en parfait état.

❖ *Observation* 8 - D... Jeanne, 53 ans, est adressée par son médecin pour ncho-pneumopathie droite ne répondant pas au traitement Pénicilline, Terra-cine, Tifomycine.

La radiographie pulmonaire montre une condensation aiguë du 1/3 moyen oit avec image cavitaire de la taille d'une noix.

L'antibiogramme indique une souche de staphylocoques pathogènes résis-ts à la Pénicilline.

La malade est perfusée avec 6 g de PENISTAPH par jour. Au bout 8 jours, image thoracique absolument normale.

Dans les jours qui suivent la malade présente une menace de phlébite au eau de la jambe droite, qui régresse rapidement.

❖ *Observation* 9 - C... Frédéric, 2 ans 1/2, entre au service le 6-4-62 pour broncho-pneumopathie aiguë dyspnéisante. Température à 38.8°, dyspnée, tation intense, cyanose très marquée, deshydratation avancée.

L'enfant est mis au traitement antibiotique suivant :

Chloramphénicol per os et en aérosols.

Pénicilline.

L'amélioration est rapide et l'apyrexie est obtenue le 6e jour. Mais brus-ement au 8e jour dyspnée et remontée de la température. On remplace alors Pénicilline par de la PENISTAPH intramusculaire à la dose de 2 fois 1 ar jour pendant 4 jours.

Apyrexie le surlendemain.

Image pulmonaire normale.

L'enfant sort le 17-4-62.

❖ *Observation* 10 - B... Catherine, 2 mois, entre au service le 23-2-196 avec le diagnostic de pneumopathie aiguë dyspnéisante généralisée. Dyspnée cyanose, battement des ailes du nez, encombrement pulmonaire très marqué.

On pratique immédiatement une saignée et l'enfant est placé sous aérosol L'enfant est ensuite perfusé avec PENISTAPH à raison de 2 g par flaco pendant 72 heures puis le traitement est continué par voie intramusculair pendant 5 jours.

L'enfant sort du service, le 3-3-1962, soit 10 jours après son admissio parfaitement guéri.

AFFECTIONS O R L

❖ *Observation* 11 - G... Christiane, 2 ans, au service le 7-2-62 pour traite ment d'une angine récidivante.

A l'examen on trouve une énorme amygdalite cryptique avec adénopathi cervicale très marquée. Les amygdales sont recouvertes d'un enduit blanc jau nâtre, lardacé. Température à 39,7°, dysphagie, leucocytose à 10.000 av polynucléose.

Le prélèvement montre qu'il s'agit d'une association de pneumocoques et d staphylocoques résistants à la plupart des antibiotiques.

L'enfant est mis au traitement antibiotique associé suivant :

Tifomycine - Rovamycine - PENISTAPH (3 g par jour par voie intra musculaire).

Après 4 jours très nette amélioration, les amygdales sont encore rouge mais propres et leur taille a diminué de moitié.

La PENISTAPH est alors arrêtée et le traitement per os poursuivi comm précédemment.

L'enfant sort le 24-2-62, guéri.

❖ *Observation* 12 - W... Marie-Claude, 9 ans, entre au service le 8-4-6 pour une otite droite évoluant depuis 8 jours avec une température de 40 et ne répondant pas au traitement antibiotique.

A l'otoscope on voit un tympan très rouge et très bombé. Une paracentès pratiquée dès l'admission permet l'écoulement d'une énorme quantité de pu Malheureusement le prélèvement en vue d'un examen bactériologique n'a p être pratiqué en raison d'une otorragie importante.

L'enfant est perfusé immédiatement avec 3 g de PENISTAPH pa flacon de 500 ml de sérum.

L'apyrexie est obtenue le 4e jour. La PENISTAPH est alors continuée r voie intramusculaire pendant encore 4 jours.

L'enfant quitte le service le 14-4-62. Son oreille est propre et ne coule ıs.

❖ *Observation* 13 - S... Jean-Marc, 2 ans, 14 kg 100, traité en ville depuis ours pour une angine, a reçu successivement :

Héxacyline, Elcosine, Pénicilline, Streptomycine, sans amélioration.

A l'admission sa température est de 40°. Il présente une énorme angine céronécrotique. Les amygdales recouvertes d'un enduit blanc jaunâtre se oignent presque sur la ligne médiane.

Le frottis de gorge met en évidence du staphylocoque pathogène et des ures.

L'antibiogramme est le suivant :

Souche de staphylocoques pathogènes résistants à la Terramycine, Spiramycine, Carbomycine, Erythromycine, Pénicilline ; sensible à la Méthicilline et Chloramphénicol.

L'enfant est mis au Chloramphénicol et à la Mycostatine (0,75 g par jour). pyrexie le lendemain, mais après 4 jours les amygdales sont toujours aussi es. On reprend le traitement avec 1 g de PENISTAPH matin et soir. Au ut de 6 jours, les amygdales sont propres et de taille subnormale. Frottis gorge normal.

❖ *Observation* 14 - P... Amore, 1 an, est admise au service le 14-1-1962. le présente un état toxi-infectieux sévère comportant une rhinopharyngite avec gine et une déshydratation intense. L'enfant est cyanosé et respire mal. Du int de vue hématologique, anémie avec hyperleucocytose à 17.700 ; la coprolture et le frottis de gorge mettent en évidence des staphylocoques pathones.

L'enfant est d'abord perfusé avec la Kanamycine pendant 48 heures. mélioration. Le traitement est alors continué par voie intramusculaire.

7 jours plus tard, rechute. Après 4 jours de perfusion l'enfant est à nouau en bon état.

Une numération de contrôle montre toujours une anémie ; la leucocytose de 9.500.

15 jours après l'arrêt de la deuxième perfusion, nouvelle rechute. On perse alors l'enfant à la PENISTAPH 1 g par 24 heures et au Solumédrol pennt 4 jours.

L'amélioration est rapide. On maintient cependant l'enfant sous antibiotique ndant encore six jours. Le bilan de contrôle est normal.

Au bout de 10 jours l'enfant sort en parfaite santé.

❖ *Observation* 15 - D... Dominique 8 ans, est adressée au service le 25-3-62. Elle présente une température à 40°, des vomissements, des céphalées et une photophobie très marquée.

La gorge est rouge et il existe une adénopathie cervicale. La ponction lombaire s'avère normale. Du point de vue hématologique leucocytose à 9.700 et polynucléose. Dans les urines acétone et corps cétoniques en abondance. La radiographie pulmonaire est normale.

Il semble donc s'agir de vomissements acétoniques liés à une rhinopharyngite aiguë.

L'enfant est mis à la Tifomycine per os mais après 4 jours de ce traitement la pyrexie persiste. On ajoute alors au traitement de la PENISTAPH à raison de 2 injections intramusculaires de 1 g par jour.

L'apyrexie est obtenue le lendemain même. On continue le traitement pendant 11 jours.

On pratique une radiographie des sinus qui montre une opacité totale du sinus maxillaire droit. La ponction effectuée le lendemain reste blanche.

Il s'agissait donc probablement d'une rhinopharyngite compliquée d'une sinusite et qui a parfaitement régressé grâce au traitement par voie générale.

L'enfant sort le 8-5-62. Son bilan est normal.

MENINGITES

❖ *Observation* 16 - V... Jean-Philippe, 6 semaines, 4 kg 200, est hospitalisé 2-8-61. A l'entrée, il présente un état neuro-toxique sévère consécutif à des vomissements et à une diarrhée abondante.

L'état général est très touché : un pouls imperceptible, une tachycardie, une pâleur, une désydratation très accusée.

Une coproculture est faite : elle reviendra positive, révèlant l'existence d'un colibacille pathogène 111 B 4.

Réhydratation par voie veineuse, analeptiques, antibiotiques (Kanamycine, Colimycine).

Dans les jours qui suivent on peut reprendre, quasi normalement l'alimentation lactée, après un régime transitoire au babeurre.

Le 6 août, soit le 5e jour de la maladie : apparition d'une hyperthermie qui atteint 40°.

On constate alors, un panaris au niveau de l'index gauche.

L'incision de la collection purulente du doigt permet de ramener un pus, i contient du staphylocoque doré pathogène.

Le même jour, paracentèse d'une otite purulente bilatérale.

Le 9 août, on constate l'existence d'une pyurie, ainsi que d'un foyer pul- naire, lobaire supérieur droit.

Enfin, le 10, apparition d'autres abcès sous cutanés et, surtout l'existence jour d'un *syndrome méningé* net. La ponction lombaire ramène quelques uttes d'un pus franc. Il s'agit ici d'un staphylocoque doré pathogène.

L'enfant reçoit : Propiocine 0,20 g pendant 8 jours

Tétracyne-Oléandomycine 0,20 g pendant 14 jours

PENISTAPH 0,50 g en 4 injections quotidiennes pendant 20 jours.

On adjoint comme Corticoïde :

Solumédrol I.M. 4 mg pendant 14 jours.

Par voie rachidienne, l'enfant reçoit exclusivement de la PENISTAPH : cg la première fois, 10 cg les autres. Les injections n'ont déterminé aucun énomène particulier d'intolérance.

Après 4 jours de ce traitement, on peut assister à une amélioration spec- ulaire de l'état général. La température tombe progressivement, l'otite est assé- ée, l'abcès du doigt est en voie de guérison, la pyurie a disparu.

Amélioration également très notable du L.C.R., avec un liquide qui est uble mais qui ne présente plus les caractères purulents du premier jour.

Après 10 jours, le L.C.R. est stérile, et l'on arrête progressivement les ibiotiques.

L'enfant quitte le service le 16 septembre. Soit 6 semaines après le début sa maladie, parfaitement rétabli.

En résumé, il s'agit d'un garçon de 6 semaines, pesant 4 kg 200, qui dans décours d'un état neuro-toxique à colibacilles pathogènes traité par voie intra- neuse, présente une SEPTICEMIE à STAPHYLOCOQUES DORES PA- IOGENES avec des localisations cutanée, otitique, rénale, pulmonaire, mais tout méningée.

L'enfant reçoit un traitement par PROPIOCINE, TETRACYNE-OLEAN-)MYCINE, PENISTAPH I.M. à la dose de 0,50 g il reçoit également 7 ections I.R. de 5 à 10 cg de PENISTAPH.

La guérison de toutes les localisations septicémiques est obtenue en 16 rs.

❖ *Observation* 17 - S... Marguerite, 51 ans, éthylique avérée est adressée au service avec le diagnostic de méningite tuberculeuse.

Mais la malade présente aussi un mal de Pott lombaire avec abcès, passé inaperçu cliniquement. L'inoculation septique du L.C.R. entraînait dès les premiers jours d'hospitalisation au service, la survenue d'une méningite purulente, qui se complique encore de délirium tremens.

Le tableau présenté par la malade est donc gravissime. On met en route une thérapeutique antibacillaire, un traitement du délirium et un traitement antibiotique (Pénicilline et Sulfamides) pour lutter contre la surinfection de la méningite bacillaire).

Le laboratoire isole du L.C.R. un staphylocoque doré pathogène. L'antibiogramme montre que la souche est sensible à la Méthicilline.

La PENISTAPH est alors prescrite (6 flacons de 1 g régulièrement répartis dans les 24 heures). On assiste alors à une amélioration de l'état général et en une dizaine de jours, la surinfection est jugulée. Le L.C.R. reprend une formule de méningite lymphocytaire.

Après 7 mois d'hospitalisation la malade est en excellent état général : le mal de Pott et la méningite BK sont en voie de guérison.

STAPHYLOCOCCIES MALIGNES DE LA FACE

❖ *Observation* 18 - V .. Lucie, 71 ans est adressée le 3-10-61, avec le diagnostic de staphylococcie maligne de la face.

L'hémiface droite est tuméfiée de façon importante. Elle est rogue, chaude et très douloureuse. On note l'existence au niveau de la lèvre supérieure, de pustules purulentes. La malade se plaint de violentes céphalées du côté droit, et l'on suspecte une thrombo-phlébite du sinus caverneux.

La température est à 39,2°.

La malade est mise à un traitement antibiotique : Pénicilline par voie intraveineuse (20.000.000 u par jour) et PENISTAPH intramusculaire (7 flacons de 1 g répartis dans les 24 heures).

Les hémocultures ne permettent pas d'isoler le staphylocoque responsable.

L'amélioration est rapide. L'apyrexie survient au 4e jour, les doses de Pénicilline sont rapidement diminuées. La PENISTAPH sera poursuivie jusqu'au 11e jour.

Notons dans les suites une éruption allergique thérapeutique (bien jugulée par les antihistaminiques).

La malade sort guérie au 24e jour.

❖ *Observation* 19 - B... Marie, âgée de 58 ans, entre au service le 25-12-62. e présente depuis 48 heures, un furoncle de la lèvre supérieure, avec fris- s et ascension thermique à 39°.

On note l'existence d'une tuméfaction douloureuse de la lèvre supérieure trée par un petit point blanc. L'état général n'est pas trop altéré, mais il ste des céphalées entraînant une insomnie. Le diagnostic de Septicémie à phylocoques est porté, on met en route une thérapeutique par PENISTAPH flacons de 1 g par jour).

La température descend très régulièrement et l'apyrexie totale est ob- ue au 5e jour. On poursuit cependant le traitement par de la PENISTAPH dant 3 jours avant de laisser sortir la malade en excellent état général.

AFFECTIONS DIVERSES

❖ *Observation* 20 - G... Gustave, 80 ans, est adressé au service le 26-4-62 r un anthrax du menton.

En réalité il s'agit d'un abcès qui a décollé toute la lèvre inférieure et s'est ouvert à la fois à la peau et dans le sillon gingivo-labial. Température 5°

La présence de staphylocoques est confirmée par le laboratoire.

Après débridement, un traitement à la PENISTAPH, à raison de 3 g par r est institué. Au bout de 8 jours tout est cicatrisé et le malade quitte service le 4-5-62.

❖ *Observation* 21 - B... Marie, âgée de 55 ans, obèse (110 kg) est adressée service le 5-8-1961.

L'examen révèle, à l'entrée, l'existence d'une plaie suppurée au niveau du -de-pied et de la face dorsale du pied droit. L'aspect est celui d'un anthrax ompagné d'une réaction œdémateuse importante.

Mais c'est surtout l'état général qui est inquiétant. La malade présente un septicémique grave, frissons, température à 40,6°

Le diagnostic de septicémie (vraisemblablement à staphylocoques en raison l'allure clinique : les hémocultures resteront négatives) est posé et le trai- ent est mis en œuvre sans retard.

On prescrit de la Pénicilline aux doses de 60.000.000 u par jour en per- on intraveineuse continue. La température persiste supérieure à 40°. Le 2e r, elle est encore à 39,3°.

On associe alors de la PENISTAPH (10 flacons de 1 g régulièrement ré- tis dans les 24 heures). La température chute régulièrement : 37,2° le 5e .

Les doses d'antibiotiques sont alors diminuées trop rapidement sans doute puisque le 11e jour une nouvelle poussée fébrile survient. On reprend la même thérapeutique et l'apyrexie est obtenue le 14e jour.

❖ *Observation* 22 - B... Nordine,, 3 mois, est adressée au service avec le diagnostic d'érythrodermie.

L'enfant est dans un état lamentable, couvert de lésions eczématiformes croûteuses et suintantes.

On pratique un frottis de peau un frottis de gorge et une coproculture.

L'enfant est traité d'emblée au Chloramphénicol. On note une légère amélioration. Le traitement est maintenu pendant 8 jours. 2 jours après l'arrêt du Chloramphénicol on assiste à une nouvelle rechute. Entre temps l'antibiogramme est revenu. Le germe responsable est un staphylocoque pathogène qui résiste à la plupart des antibiotiques.

L'état général de l'enfant s'étant fortement altéré on met en route un traitement par perfusion avec PENISTAPH à raison de 2 g par 24 heures.

Au bout de 3 jours, l'enfant va beaucoup mieux, son poids augmente et il s'alimente. Les perfusions sont arrêtées et la PENISTAPH est administrée par voie intramusculaire.

2 jours plus tard la température remonte brusquement. On assiste à une chute pondérale et à l'aggravation de l'état général. Une coproculture met en évidence des Eschérichia Coli pathogènes du type 127 B 8.

La réserve alcaline est à 38 volumes.

Le potassium sérique est 140 mg.

Malgré un essai immédiat de rééquilibration. l'enfant décède.

❖ *Observation* 23 - R... Elisabeth 56 ans, est adressée par son médecin pour une température inexpliquée évoluant depuis 3 jours et ne cédant pas au traitement Pénicilline, Terramycine.

A l'admission, l'examen clinique est négatif, sauf deux petites plaies en voie de cicatrisation sur le dos de la main, au niveau des articulations métacarpophalangiennes. La malade se rappelle s'être blessée au cours de son travail. Au niveau de creux axillaire on palpe une espèce d'adénophlegmon, très chaud très dur et à peine douloureux. Après hémoculture on institue un traitement Pénicilline (5M), Streptomycine, Cathomycine. La température diminue mais l'adénophlegmon augmente et a plutôt tendance à se ramollir. La ponction exploratrice reste blanche. L'hémoculture revient stérile.

On remplace la Cathomycine par de la Propiocine puis par de la Tifo

cine, mais la température remonte. La malade ressent brusquement de vio-tes douleurs au niveau du foie et présente une dyspnée intense. L'image oracique est normale.

On suspecte un phlegmon sous-phrénique et le tableau s'aggravant on per-se la malade matin et soir avec 3 g de PENISTAPH et du Soludécadron.

Au bout de 3 jours la température est normale. La douleur et la dyspnée t disparu. L'adénophlegmon diminue et disparait. On continue les perfusions ndant 10 jours.

La malade quitte le service après 15 jours d'apyrexie.

Bien qu'aucun germe n'ait pu être mis en évidence, il est probable qu'il gissait, étant donné la porte d'entrée et l'évolution, d'une septicémie à sta-ylocoques résistants à la Pénicilline et aux autres antibiotiques.

❖ *Observation* 24 - J... Rémy, 3 semaines est adressé au service par son decin pour tuméfaction du genou droit.

3 jours après sa naissance, cet enfant présente une otite. La paracentèse ectuée à mis en évidence un pus à staphylocoques. Cet épisode otitique fut vi de nombreuses rhinopharyngites.

En interrogeant la mère, elle nous apprend qu'elle a été traitée pour une trite toute sa grossesse. Il y a donc probablement eu contamination de l'en-t au passage des voies génitales.

Le genou de l'enfant est chaud et rouge. La ponction articulaire pratiquée ramène qu'un liquide rose stérile. L'image pulmonaire ne montre rien de rticulier. Redoutant cependant une staphylococcie, cet enfant est perfusé à PENISTAPH (2 g par 24 heures). On pratique en outre des injections intra-sculaires à la dose de 1 g, 3 injections en tout à 8 jours d'intervalle.

La PENISTAPH est arrêtée au bout de 20 jours.

Le genou a repris son aspect normal. Alors que l'enfant est sur le point quitter le service, il présente subitement un épisode dyspnéique intense.

Une radiographie pulmonaire révèle alors l'existence d'une bulle juxta-aire supérieure droite signant l'infection à staphylocoques.

L'enfant est à nouveau perfusé à la PENISTAPH pendant 8 jours. Un uveau contrôle radiologique montre la disparition totale de la bulle.

Le traitement est alors continué par voie intramusculaire et aérosols pen-t 15 jours.

Le bilan de sortie est normal.

DISCUSSION

Il convient cependant de regretter que ces observations n'atteignent pas un
al niveau de valeur. C'est qu'il ne paraît guère possible, d'une série aussi
urte, de déduire des conclusions définitives. La première raison provient du
t que tous les malades n'ont pas été traités d'emblée par la Méthicilline.
rtains en effet, ont reçu une antibiothérapie polyvalente pour des raisons
prudence étant donné la gravité de leur état.

D'autre part, chaque fois que la possibilité nous en était fournie, nous
ons pratiqué des prélèvements avec antibiogrammes. Dans chacun de ces cas
pendant, nous n'avons pas toujours réussi à établir de façon formelle que
gent responsable était bien le stapyhlocoque. Deux faits s'y opposaient tour
tour : tantôt les prélèvements effectués étaient négatifs, tantôt le germe re-
eilli ne donnait pas de culture.

Différents critères nous ont servi de base dans l'affirmation de la gué-
on. En voici l'énumération : tout d'abord la disparition des signes d'infection,
uxièmement l'apyrexie, puis le retour à la normale des examens sanguins ;
fin, dans la limite du possible, la disparition du staphylocoque. A noter
pendant qu'il nous est arrivé de considérer comme guéris des sujets restés por-
rs de germes. Il va sans dire que le laps de temps écoulé suffisait à lui seul
ur affirmer la guérison. Nous avons ainsi classé ces sujets comme porteurs
ns.

En outre, il faut signaler que nos observations n'ont pas toutes porté sur
infections dont la cause revenait aux seuls staphylocoques. Très souvent
mal provenait d'une association du staphylocoque avec le pneumocoque et le
eptocoque.

Enfin, il est juste de dire que certains de ces malades auraient peut-être
guérir avec des traitements à base d'autres antibiotiques que la Méthicilline.
tte probabilité n'est nullement à rejeter, à la condition expresse que ces anti-
tiques aient été prescrits à fortes doses. Tel le cas des observations d'otite, de
phylococcie maligne de la face et d'angine.

Toutefois, il existe un point sur lequel toutes nos observations concordent
olument : nous voulons parler de la rapidité de la réponse clinique. Le même
ord existe aussi sur un autre fait : l'excellente tolérance. A ce point que
lgré l'usage de doses relativement fortes, jamais nous n'avons relevé ni réac-
ns locales ou générales, ni accidents rénaux ou hématologiques.

Ces diverses constatations nous portent aisément à conclure.

CONCLUSIONS GENERALES

La Méthicilline représente donc une nouvelle pénicilline hémi-synthétique nt nous rappelons brièvement les principales qualités : bien et rapidement sorbée, la Méthicilline donne des concentrations sériques élevées, tout en liminant bien, et même trop bien puisque la rapidité avec laquelle elle s'éli- ne nécessite souvent la répétition des injections.

Sans doute n'est-il pas vain d'insister à nouveau sur le fait que cette péni- line, à l'image de son ancêtre, apparait aux doses thérapeutiques douée d'un uble effet à la fois bactériostatique et bactéricide. Remarquons toutefois que n spectre d'action s'exerce dans un champ d'action plus étroit que ne l'était lui de son aînée. Pratiquement en effet, il se limite aux streptocoques, sta- ylocoques et pneumocoques. Notons aussi que ces germes, quantitativement rlant, réagissent avec une sensibilité beaucoup moins élevée à la Méthicilline 'à la Pénicilline G.

Mais d'ores et déjà il est certain que la qualité essentielle de cette nouvelle nicilline reste son efficacité contre l'ensemble des staphylocoques pathogènes els qu'en soit la nature, résistante ou non à la pénicilline ordinaire. En effet Méthicilline se montre totalement insensible à la pénicillinase staphylococ- ue.

De ces propriétés résultent clairement les indications de la Méthicilline. Il importe en effet de la réserver pour les infections staphylococciques graves dont l'origine réside dans des souches de staphylocoques résistants aux antibiotiques usuels et tout spécialement à la Pénicilline G.

Vouloir utiliser ce nouvel antibiotique à l'échelle d'une pénicilline banale constituerait donc une faute. Il est donc nécessaire de réserver l'emploi de la Méthicilline aux seuls cas de staphylococcies résistantes.

1) VU

STRASBOURG, le 10. 10. 62

Le PRESIDENT de THESE

signature.

VU

STRASBOURG, le 17 OCT 1962

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE

signature.

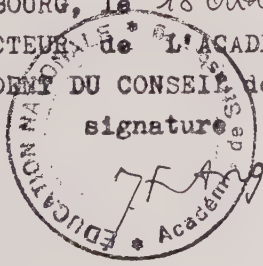
3) VU et PERMIS D'IMPRIMER

STRASBOURG, le 18 Octobre 1962

Le RECTEUR de L'ACADEMIE

PRESIDENT DU CONSEIL de L'UNIVERSITE

signature



BIBLIOGRAPHIE

1. ACRED P., BROWN M., TURNER H.et WRIGHT D. — Pharmacology of Méthicillin. 1961, Brit. J. Pharmacol., 17,70.

2 AICARDI J. — Premiers essais d'une nouvelle pénicilline de synthèse dans le traitement des infections staphylococciques chez l'enfant. 1961, Sem. Thérapeutique, 7,647.

3. ALBANESI R. et BIZZO G. - Considerazione sull'assorbimento di una nuova penicillina per via orale. 1960, Minerva pediat., 13, 85.

BARBER M. — Celbenin résistant staphylococci. 1960, Brit. Med. J., 5203, 939.

5 BARBIER P., DESBUQUOIS G. et LEBLANC J. — Dérivés de l'acide pénicillanique. 1961, Path. Biol., 9, 2105.

6 BATCHELOR F.R., DOYLE F.P., NAYLER J.H.C. et ROLINSON G.N. Synthesis of pénicillin 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentations. 1959, Nature, 183, 257.

7. BICKEL G. — A propos de quelques récents progrès thérapeutiques d'intérêt clinique particulier. 1961, Méd. et Hyg., 485, 1.

8. BRANCH A., RODGER K.C., LEE R.W. et Coll. - Clinical and laboratory experience with a new synthetic penicillin : 2,6 dimethoxyphenylpenicillin. 1960, Canadian Med. Assoc. J., 83, 991.

9. BRANCH A., RODGER K.C. et POWER E.E. - Clinical and Laboratory experience with penicillin X 1497. Symposium proceedings on « A new synthetic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease. 1960, State University of N.Y. Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

0. BROW D.M. et ACRED P. — Chemotherapie studies on a new antibiotic B.R.L. 1241. 1960, ,Lancet, 7150, 568.

BUNN P.A., KNIGHT R. et AMBERG J. - Some notes about a new synthetic penicillin for staphylococcal disease. 1960, New-York State Med., 82, 3074.

12. BUNN P.A. et KNIGTH R. — Problems in determining concentrations of newer penicillin in human serum. 1961, Antibiotics and Chemotherapy, 3, 190.

13. CASSON K. et LANNON J. — Sensitivy testing of penicillin X 1497. Symposium proceedings on « A new synthetic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease 1960, State University ot N.Y., Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

14. CHABERT Y. et TERRIAL G. — Evolution actuelle des types de résistance aux antibiotiques dans les staphylocoques pathogènes. 1952, Ann. Inst. Pasteur, 83, 499.

15. CHAIN E. et DUTHIES E.S. — Bactericid and bacteriolytic action of penicillin on the staphylococcus. 1947, Lancet, 1, 652.

16. CHAPPELLIER J. — Contribution à l'étude des pénicillines. La Dimethoxy-2-6-phenylpénicillinate de sodium monohydrate. 1960, Thèse Méd. Paris.

17. CRONK G.A. — Absorption, excretion and distribution of penicillin X 1497. Symposium proceedings on « A new synthétic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease. 1960, State University of N.Y., Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

18. CRONK G.A., WHEATLEY W.B., SELLERS G.G. et ALBRIGHT H. The relationship of food intake to the absorption of potassium alpha-phenoxyethyl penicillin and potassium phenoxymethyl penicillin from the gastro-intestinal tract.
1960, Amer J. Med. Sci., 240, 722.

19. DAIKOS J. K. et Coll. — Celbenin resistant staphylococci. 1960, Brit. Med. J., 5100, 1668.

20. DAY P.A. OSBORN W., MESIDOW W., ROBIDOUX H. et WEHRLE P.F. — Penicillin X 1497 in the prevention of staphylococcal implantation in new brons and the treatment of various infections in children. Symposium proceedings on « A new synthétic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease. 1960, State University of N.Y., Upstate Medical Centre Syracuse Press.

21. DIMMLING T. — Fortschritte der oralen Penicillintherapie unter besonderer Berücksichtigung des alpha-phenoxy-œthyl-penicilline. 1961, Arzneimitt-Forsch., 6, 554.

22. DOUTHWAITE A.H., TRAFFORD J.A.T. — A new synthetic penicillin. 1960, Brit. Med. J., 5.200, 687.

23. DUROUX P. — Les nouveaux antibiotiques 1960 en pathologie générale. 1960, Gaz. Méd. France, 2, 2699.

4. ELEK S.D. et FLEMING P.C. — Use of B.R.L. 1241. 1960, Lancet, 7159, 1086.

5. ELEK S.D. et FLEMING P.C.. — A new technique for the control of hospital cross-infection. Experience with B.R.L. 1241 in a maternity unit. 1960, Lancet, 7150, 569.

6. ELIACHAR E. — Une nouvelle pénicilline active contre les staphylocoques résistants. 1961, Sem. Hôp. Paris Th., 37, 72.

7. ENGLISH A.R., Mc BRIDE T.J. et HUANG H.T. — Microbial resistance to penicillin as related to penicillinase or penicillin acylase activity. 1958, Science, 59, 547.

8. FAIBROTHER R.W. et TAYLOR G. .— Sodium methicillin in routine therapy. 1961, Lancet, 7175, 1226.

9. FINEGOLD S.M., MONZON O., BLACKMAN B.Y., DANGERFIELD H.G. et HEWITT W.L. — Laboratory experiences with penicillin X 1497.Symposium proceedings on « A new synthetic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease. 1960, State University of N.Y., Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

0. GARROD L.P. — The relative antibactérial activity of four penicillins. 1960, Brit. Med. J., 5214, 1695.

1. GARROD L.P. — Relative antibactérial activity of three penicillins. 1960, Brit. Med. J., 5172, 527.

2. GARROD L.P. — L'action antibactérienne comparative de différentes pénicillines. 1960, Méd. et Hyg., 476, 665.

3. GOODER H. et MAXTED W.R. — Mode of action of Celbenin. 1961, Brit. Med. J., 5220, 205.

4. GREGOIRE F. — Traitement de la pneumonie. 1960, Canadian Med. Assoc. J., 82, 139.

5. GRIFFITH L.J., OSTRANDER W.E., SCHMITH S.F. et BESWICK D.E. — The comparison of the stability characteristic and action on S. aureus of Penicillin G, Phenethicillin and Penicillin X 1947. Symposium proceedings on « A new synthétic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease. 1960, State University of N.Y.,Upstate Medical Centre Syracuse Press.

5. JACKSON F.L. et RAD K. — Comparative in vitro activities of five penicillins against penicillinase producing staphylococci. 1961, Lancet, 1, 850.

7. JEVONS M.P. — Celbenin resistant staphylococci. 1961, Brit. Med. J., 5219, 124.

3. JUSTIN-BESANÇON L., BARBIER P. et GRIVAUX M. — Observations de staphylococcies. Effets d'une pénicilline insensible à la pénicillinase. 1961, Bull Soc. Méd. Hôp. Paris, 777, 133.

39.. KAPLAN G. — Nouvelle pénicilline de synthèse. Propriétés bactériologiques et applications cliniques. 1961, Sem. Thérapeutique, 6, 547.

40. KEWITT W.L., MONZON D., DANGERFIELD H.G., BLACKMANN B.T., KUDINOFF Z. et FINEGOLD S. — Clinical evaluation of penicillin 1497. Symposium proceedings on « A new synthétic pénicillin ». Experiences in the therapy of staphylococcal disease 1960, State N.Y., Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

41. KIRBY M.M.W., ROBERTS C.E. et ALLEN J. D. — .Laboratory and clinical appraisal of penicillin X 1497. Symposium procedings on « A new synthétic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease. 1960, State University of N.Y., Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

42. KNOX R. — A new penicillin active against penicillin résistant staphylococci. 1960, Brit. Med. J., 5200, 690.

43. KNOX R. et SMITH J.T. — The nature of penicillin resistance in staphyloccoci. 1961, Lancet, 2, 520.

44. KNUDSEN E.T. — Les pénicillines synthétiques. 1960, Méd. et Hyg., 476, 667.

45. KNUDSEN E.T. — Les nouvelles pénicillines synthétiques. Celbénine 1961, Méd. et Hyg., 514, 636.

46. KNUDSEN E. T. et ROLINSON G.N. — Absorption and excretion of a new antibiotic. 1960, Brit. Med. J., 5200, 700.

47. KNUDSEN E.T. et ROLINSON G.N. — Absorption and excretion studies of the potassium salt of 6 (α-phenoxypropionamido) penicillanic acid. 1959, Lancet, 2, 1105.

48 LAPORTE A., TANZER J. et ROSA J. — Sur l'élévation de la pénicillinémie obtenue grâce à l'acide dipropylsulfamylbenzoïque (Probénécide-Bénémide). 1957, Presse Méd. 65, 2005.

49. LAURENT M. — Les nouvelles Pénicillines 1961. Actualités Pharmaceutiques, 8, 319.

50. LEONARD N. — Quelques nouveaux antibiotiques. 1960, Médecine Libre, 34,27.

51. LOWBURY B. et Coll. — Treatment of infected burns with methicillin. 1961, Lancet, 1, 1318.

52. LUTON Eg. F. — Tolérance à la Pénistaph après réaction anaphylactique à la Pénicilline G (15 juillet 1961) J.A.M.A.

53. MARTIN M., REYNAUD R., TOURNIER-LASSERVE Ch., CONSTANTIN B., PIERCHON E., REVIL H. et BOUTIN C. — Septicémie à staphylocoques résistant aux antibiotiques courants. Fonte purulente de la rate. Guérison après splénectomie et thérapeutique massive par le dimethoxy-benzamido- pénicillinate de sodium. 1962, Presse Méd. 16,771.

4. Cité par André MAUROIS, in la Vie de Sir Alexander FLEMING, 1959, Hachette éd., Paris.

5. MEYKADEH F. — Les nouvelles pénicillines. 1961, Méd. et Hyg. 513, 623.

6. NEUMAN M. — Les pénicillines de synthèse. 1962, Gaz. Hôp., 3,85.

7. NEUMAN M. — Une nouvelle pénicilline à large spectre d'action. 1961, Gaz. Hôp., 15, 654.

8. NOVICK R. — Use of B.R.L. 1241. 1960, Lancet, 7157, 978.

9. PESTEL M. .—. Médications antibiotiques nouvelles B.R.L. 1241, 1960, Rev. Praticien, 33, ,6353.

0. PESTEL M. .— Une nouvelle Pénicilline électivement active sur le staphylocoque : le B.R.L. 1241 ou Celbénine. 1960, Presse Méd. 54, 2083.

1. PINDELL M.H., TISCH D.E. et REINFFENSTEIN J.C. — Pharmacological properties of penicillin X 1497. Symposium proceedings on « A new synthétic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease. 1960, State University of N.Y., Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

2. PREZIOSI P. — Acquisitions pharmacothérapeutiques. 1961, Méd. et Hyg 485, 4.

3. ROLINSON G.N. — L'acide 6-aminopénicillanique. 1960, Méd. et Hyg., 476, 670.

4. ROLINSON G.N., STEVENS S., BATCHELOR F.R., WOOD J.C. et CHAIN E.B. — Bacteriological Studies on a new penicillin B.R.L. 1241. 1960, Lancet, 7150, 564.

5. RUTENBURG A.M. et Coll. — Clinical experience with 2,6-dimethoxyphenyl penicillin monohydrate in staphylococcal infections. 1960, New England J. of Med., 263, 1174.

6. STEINMANN H.G. — Biochemical comparison of penicillin X 1497, 6-amino-peniciilanic acid and penicillin. Symposium proceedings on « A new synthétic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease. 1960, State University of N.Y.,Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

7. STEIMANN H.G. — A biochemical comparison of 6 aminopenicillanic acid, benzylpenicillin and dimethoxyphenylpenicillin. 1961, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1, 227.

8. STEVENSON F.H. et HARRISON K.J. — Celbenin and Probenecid. 1960, Brit. Med. J., 5212, 1596.

9. STEWART G. T. — Changes of sensitivity of staphylococci to methicillin. 1961, Brit. Med. J., 5229, 863.

70. STEWART G.T. et Coll. — Microbiological studies on sodium 6-(2,6 dimethoxybenzamido) penicillinate monohydrate in vitro and in patients. 1960, Brit. Med. J., 5200, 694.

71. STEWART G.T., NIXON H.H. et COLES M.H.T. — Report on clinical use of B.R.L. 1241 in children with staphylococcal and streptococcal infections. 1960, Brit. Med. J., 5200, 703.

72. THOMPSON R.E.M. et Coll. — Treatment of experimental penicillin resistant staphylococcal lesions with B.R.L. 1241. 1960, Brit. Med. J., 5200, 706.

73. THOMPSON R.E.M., HARDING J.W. et SIMON R.D. – Sensitivity of staphylococcus pyogenes to benzylpenicillin and B.R.L. 1241. 1960, Brit. Med. J., 5200,, 708.

74. WALLMARK G. et FINLAND M. — Comparative activity of various penicillins against penicillinase producing and non-penicillinase producing staphylococci. 1961, Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1,78.

75. WELSCH M. ..— La menace du staphylocoque. 1960, Rev. Med. (Liège), 15, 40.

766. WHITE A.C. et VARGA D.T. — Antistaphylococcal activity of penicillin X 1497. Symposium proceedings on « A new synthétic penicillin ». Experiences in the therapy of resistant staphylococcal disease 1960, State University of N.Y., Upstate Medical Centre, Syracuse Press.

77. WORMS R. — L'infection staphylococcique. 1960, Flammarion éd., Paris.

TABLE DES MATIERES

		Pages
INTRODUCTION		17
PREMIERE PARTIE	Les Pénicillines synthétiques...	21
DEUXIEME PARTIE	Propriétés de la Méthicilline..	31
CHAPITRE I. —	Propriétés Physico-Chimiques.	33
CHAPITRE II. —	Propriétés bactériologiques....	37
CHAPITRE III. —	Propriétés pharmacologiques..	45
TROISIEME PARTIE	Utilisation thérapeutique de la Méthicilline	55
	Tolérance générale.....	63
QUATRIEME PARTIE	Observations	67
CONCLUSIONS GENERALES		85
BIBLIOGRAPHIE		89